



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

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

(11)



1-0026520

(51)⁷ A61Q 19/08; A61K 31/728; A61P 17/04; (13) B
A61P 17/10; A61K 31/00; A61K 36/28

(21) 1-2016-02441

(22) 03/12/2014

(86) PCT/EP2014/076356 03/12/2014

(87) WO 2015/082520 A1 11/06/2015

(30) 1362015 03/12/2013 FR

(45) 25/12/2020 393

(43) 26/09/2016 342A

(73) GALEPHAR M/F (BE)

Rue du Parc Industriel 39, B-6900 Marche-en-Famenne, Belgique

(72) BAUDIER, Philippe (FR).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) CHẾ PHẨM LÀM GIẢM RỐI LOẠN LÃO HÓA DA CHỨA HỢP CHẤT
RETINALDEHYT VÀ CHẤT CHIẾT TỪ CÂY HOA NHUNG TUYẾT

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm làm giảm rối loạn lão hóa da chứa ít nhất một hợp chất retinaldehyt và/hoặc một trong số các chất đồng phân lập thể của nó và ít nhất một chất chiết từ cây hoa nhung tuyết (*Leontopodium alpinum*) trong chất mang chấp nhận được về mặt dược phẩm hoặc mỹ phẩm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất retinaldehyd và/hoặc một trong số các chất đồng phân lập thể của nó và ít nhất một chất chiết từ cây hoa nhung tuyết (*Leontopodium alpinum*). Cụ thể, chế phẩm theo sáng chế có thể dùng cho lĩnh vực mỹ phẩm, sử dụng trên da hoặc dược phẩm, cụ thể hơn là dùng để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn lão hóa da liên quan đến hiện tượng lão hóa sinh lý của da và/hoặc hiện tượng lão hóa quang hóa của da và cụ thể là để làm giảm sự sản sinh các chất oxy hóa và làm gia tăng sự tổng hợp collagen.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Da người được cấu tạo bởi hai mô, một mô ở bề mặt là biểu bì, mô còn lại ở sâu hơn là chân bì. Biểu bì tự nhiên ở người chủ yếu gồm ba loại tế bào là tế bào keratin chiếm phần lớn; tế bào melanin và tế bào Langerhans. Mỗi loại tế bào này đóng vai trò quan trọng ở da trong cơ thể theo các chức năng cụ thể của chúng, cụ thể là đóng vai trò bảo vệ cơ thể khỏi sự xâm nhập bên ngoài (khí hậu, tia tử ngoại, thuốc lá, v.v.), được gọi là “tác dụng làm màng ngăn”. Chân bì cung cấp lớp nền rắn cho biểu bì. Chân bì cũng là thành phần nuôi dưỡng biểu bì. Chân bì được cấu tạo chủ yếu bởi các nguyên bào sợi và khuôn gian bào chủ yếu bao gồm collagen, elastin và chất được gọi là chất nền. Các thành phần này được tổng hợp bởi các nguyên bào sợi. Cũng phát hiện được các tế bào bạch cầu, tế bào bóa hoặc các đại thực bào mô ở đó. Cuối cùng, mạch máu và sợi thần kinh đi qua chân bì. Sự kết dính giữa biểu bì và chân bì được đảm bảo bởi mối liên kết chân bì-biểu bì. Đây là vùng phức hợp có độ dày khoảng 100nm gồm cực nền của tế bào keratin nền, màng biểu bì và vùng gần nền của chân bì ở bề mặt (Bernard P. Structure de la jonction dermo-épidermique. Objectif peau. 2001, 68: 87-93). Theo quan điểm về cấu trúc, thể bán liên kết đã kết hợp vào sợi keratin (phức chất tơ biểu bì-thể bán liên kết), được phân bố trên màng sinh chất của tế bào keratin nền. Đối với các phức chất tơ biểu bì-thể bán liên kết này, phát hiện được các sợi liên kết đi qua màng nền của biểu bì. Các sợi liên kết được liên kết với laminin-5 ở vị trí biểu bì. Cuối cùng các fibril liên kết tạo ra mạng lưới gần gốc. Các cấu trúc này là cấu trúc có đường cong xuất hiện và kết thúc trên

mặt sâu của màng nền và trong đó các sợi collagen I, III và V gắn kết. Đã chứng minh được rằng có thể quan sát được đầy đủ các fibril liên kết này bằng kính hiển vi điện tử, gồm collagen typ VII (sau đây được gọi là collagen VII). Collagen VII được tổng hợp bởi các tế bào keratin và nguyên bào sợi nhưng mức độ được tạo bởi tế bào keratin là lớn hơn (Aumailley M, Rousselle P. Laminins of the dermo-epidermal junction. *Matrix Biology*. 1999, 18: 19-28; Nievers M, Schaapveld R, Sonnenberg A. Biology and function of hemidesmosomes, *Matrix Biology*, 1999, 18: 5- 17).

Do đó, collagen là phần lớn protein của khuôn gian bào. Cho đến nay, đã xác định được 20 loại collagen và được ký hiệu từ I đến XX. Cách phân biệt các họ collagen khác nhau trong số các loại collagen này theo chức năng của cấu trúc được tạo ra:

- họ các collagen sợi nhỏ (typ I, II, III, V/XI) để từ đó tạo ra các sợi;
- họ các collagen tạo ra mạng lưới của 5 màng nền gồm các collagen typ VI và XVII;
- các collagen tạo ra mạng lưới sáu cạnh (typ VIII và X), sợi ngắn (typ VI), FACIT (typ IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX), các fibril liên kết tương ứng với typ VII;
- các collagen đa plexin (typ XV, XVII) và typ XIII; cho đến nay, chức năng chính xác của nhóm này là vẫn chưa được biết.

Ở da, các collagen có mặt chủ yếu ở khắp chân bì là collagen typ I và typ III để tạo ra khuôn gian bào của toàn bộ chân bì (đây là các collagen chiếm từ 70 đến 80% trọng lượng khô của chân bì).

Ngoài ra, không phải tất cả các collagen đều được tổng hợp bằng các loại tế bào giống nhau, các collagen typ I và III chủ yếu được tạo bởi các nguyên bào sợi da trong khi collagen typ VII được tạo bởi tế bào keratin của biểu bì. Cuối cùng, việc điều hòa mức độ biểu hiện của chúng là khác nhau giữa các collagen, ví dụ, các collagen typ I và VII không được điều hòa theo cùng cách bởi một số xytokin nhất định mà trên thực tế TNF alpha và leukoregulin kích thích collagen VII và điều hòa âm tính collagen I.

Cuối cùng, tất cả các phân tử collagen là biến thể của tiền chất chung, là chuỗi alpha của procollagen.

Khi da bị lão hóa, các collagen trở nên mỏng và xuất hiện các nếp nhăn trên bề mặt da. Hiện tượng lão hóa da là cơ chế được lập trình về mặt di truyền.

Ngoài ra, một số yếu tố môi trường như tiếp xúc với bức xạ mặt trời làm gia tăng quá trình lão hóa. Việc tiếp xúc nhiều lần với ánh nắng mặt trời tạo ra các gốc tự do.

Trong cơ thể, phản ứng này được gọi là tình trạng stress do oxy hoá. Do đó, sự sản sinh ra các gốc oxy hoạt tính làm hư hại ADN, protein hoặc lipit, cụ thể là góp phần làm gia tăng quá trình lão hóa tế bào của da và/hoặc phần phụ của da được keratin hóa. Sự tác động của bức xạ UV gây hư hại ADN, kích thích sự hình thành các tế bào da bị hư hại do quang học, các tế bào này là một trong số các dấu hiệu của hiện tượng lão hóa da.

Cụ thể, tác động của tình trạng stress do oxy hoá làm ảnh hưởng đến sự hô hấp của tế bào và được chứng minh cụ thể bằng hiện tượng lão hóa da gia tăng với màu da xỉn và/hoặc xám, không đều, không còn độ sáng của da và/hoặc độ trong của da, sớm xuất hiện các nếp nhăn hoặc vết nhăn nhỏ, cụ thể là da không còn độ mềm, độ mềm mại và độ đàn hồi, xuất hiện các đốm sắc tố, cụ thể là vết tàn nhang quang hóa.

Do đó, da bị lão hóa nhiều hơn ở các vùng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời như mu bàn tay hoặc mặt.

Vì thế, nhu cầu về chế phẩm làm giảm các dấu hiệu của hiện tượng lão hóa da ngày càng gia tăng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích cụ thể của sáng chế là đề xuất chế phẩm mới có tác dụng hiệp đồng có thể được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm hoặc mỹ phẩm để làm giảm mức độ lão hóa da, bất kể là hiện tượng lão hóa sinh lý hay lão hóa quang hóa, và cụ thể là hiện tượng lão hóa do sự sản sinh các gốc tự do, làm giảm độ đàn hồi của da và/hoặc làm thoái biến collagen trong cấu trúc mô.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất retinaldehyt và/hoặc một trong số các chất đồng phân lập thể của nó và ít nhất một chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* có khả năng làm gia tăng mức độ tổng hợp collagen và làm giảm sự sản sinh các gốc tự do, do đó có thể ngăn chặn các dấu hiệu của hiện tượng lão hóa.

Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất retinaldehyt và/hoặc một trong số các chất đồng phân lập thể của nó và ít nhất một chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum*.

Theo phương án cụ thể, hợp chất retinaldehyt theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm: retinaldehyt dạng trans-cis, retinaldehyt dạng trans hoặc hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể này.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa retinaldehyt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,05 đến 0,1% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Theo phương án cụ thể, chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* được chọn từ nhóm bao gồm: chất chiết từ rễ cây *Leontopodium alpinum*, chất chiết từ hoa cây *Leontopodium alpinum*, chất chiết từ hoa và lá cây *Leontopodium alpinum*, chất chiết từ hoa, lá và thân cây *Leontopodium alpinum*, môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh *Leontopodium alpinum*.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,05 đến 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm này còn chứa ít nhất một thành phần hoạt tính bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: crotamiton, axit azelaic, arbutin và natri hyaluronat.

Theo phương án cụ thể, natri hyaluronat là natri hyaluronat có trọng lượng phân tử cao.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa thành phần hoạt tính bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 1% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng khi đọc phần phân mô tả và phương án được ưu tiên của sáng chế sau đây được đưa ra bằng cách ví dụ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “chấp nhận được về mặt dược phẩm hoặc mỹ phẩm” có nghĩa là thích hợp để sử dụng tiếp xúc với da và cụ thể là các tế bào của biểu bì mà không có độc tính, tính không tương hợp, tính không ổn định, đáp ứng dị ứng hoặc đáp ứng tương tự, với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Thuật ngữ “rối loạn lão hóa da”, “các dấu hiệu lão hóa của da” hoặc “dấu hiệu của da về hiện tượng lão hóa”, có nghĩa là sự thay đổi bất kỳ về vẻ bề ngoài của da do hiện tượng lão hóa, bất kể là hiện tượng lão hóa sinh lý và/hoặc hiện tượng lão hóa quang hóa, ví dụ như các nếp nhăn, đường nhăn nhỏ, da mềm, da mỏng, da xỉn và không bóng, da không có độ đàn hồi và/hoặc sức căng, mà cũng có thể là sự thay đổi bất kỳ bên trong da

thường không được biểu hiện qua bề ngoài thay đổi, ví dụ như sự thoái biến bất kỳ bên trong da, cụ thể là các sợi collagen, do sự tiếp xúc với tia tử ngoại, điều này có thể làm mỏng chân bì.

Tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng tác dụng hiệp đồng của hợp chất retinaldehyt với chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* có thể làm giảm sự xuất hiện các dấu hiệu của hiện tượng lão hóa da và cụ thể là sự xuất hiện các nếp nhăn, bằng cách kích thích sự tái tạo collagen và làm giảm quá trình peroxy hóa lipid do các gốc tự do gây ra.

Tốt hơn, nếu retinaldehyt hoặc “retinal” theo sáng chế là dẫn xuất tự nhiên của vitamin A. Tốt hơn, nếu retinaldehyt theo sáng chế có mặt ở dạng 13-trans (tất cả đều là dạng trans) hoặc dạng 13-cis (trans-cis) hoặc ở dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể này.

Chế phẩm theo sáng chế chứa retinaldehyt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này. Tốt hơn, nếu chế phẩm này chứa retinaldehyt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,1% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm. Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa retinaldehyt với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2% trọng lượng, tốt hơn nữa nếu lượng retinaldehyt nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,1% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế còn chứa chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum*. Cụ thể, cây *Leontopodium alpinum* hoặc cỏ nhung tuyết đã được biết về đặc tính kháng viêm và chống oxy hóa của nó. Nghiên cứu gần đây đã chứng minh được rằng bột *Leontopodium alpinum* có khả năng chống oxy hóa cao hơn rõ ràng so với khả năng này của sản phẩm thường được sử dụng, như vitamin E hoặc retinol.

Tốt hơn, nếu chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* có mặt trong mỹ phẩm hoặc chế phẩm theo sáng chế ở dạng chất chiết từ rễ cây *Leontopodium alpinum*, chất chiết từ hoa cây *Leontopodium alpinum*, chất chiết từ hoa và lá cây *Leontopodium alpinum*, chất chiết từ hoa, lá và thân cây *Leontopodium alpinum*, hoặc môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh *Leontopodium alpinum*.

Thuật ngữ “chất chiết” có nghĩa là cả hỗn hợp ban đầu của các bộ phận của cây được cắt ngắn dạng thô và dung môi chiết; và các phân đoạn hoặc hỗn hợp được tạo ra từ các thành phần hoạt tính được hòa tan trong quá trình chiết. Chất chiết toàn phần có thể

được sử dụng, nghĩa là chất chiết chứa tất cả các phân đoạn có mặt trong bộ phận của cây *Leontopodium alpinum*, tùy ý không chứa các thành phần xenluloza. Theo phương án khác của sáng chế, ít nhất một chất chiết giàu một số phân đoạn sẽ được sử dụng. Các chất chiết này chứa chất chống oxy hóa như axit leontopodic A.

Có thể thu được chất chiết bằng phương pháp bất kỳ để tạo ra chất chiết thực vật mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Cụ thể, có thể thu được chất chiết bằng cách ngâm bộ phận của cây trong nước, hoặc trong dung môi chứa hỗn hợp của nước và dung môi hữu cơ, ví dụ nước-rượu, hoặc theo phương án khác là nước-axeton, hoặc theo phương án khác là nước-propylen glycol, hoặc theo phương án khác là nước-butylen glycol. Tỷ lệ thực vật/dung môi có thể thay đổi, ví dụ và không chỉ giới hạn ở, nằm trong khoảng từ 1/4 đến 1/20. Có lợi, nếu việc tạo ra chất chiết bắt đầu bằng việc nghiền các bộ phận của thực vật, sau đó ngâm trong dung môi chiết trong vài giờ. Việc chiết có thể được tiến hành trong khi khuấy để cải thiện tính năng của nó. Việc chiết có thể được tiến hành ở nhiệt độ môi trường hoặc bằng cách tăng nhiệt độ, ví dụ, đến 50°C, hoặc theo phương án khác, tăng nhiệt độ đến 60°C. Khi việc chiết được tiến hành, dung dịch thu được được lọc. Dung dịch thu được có thể được cô bằng quy trình bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tương tự, dung dịch thu được có thể được đông khô nhanh bằng phương pháp đông khô chuẩn bất kỳ; nhờ đó thu được bột.

Theo phương án được ưu tiên, chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế là hỗn hợp chứa môi trường nuôi cấy tế bào *Leontopodium alpinum* đã khử biệt hóa *in vitro*, cụ thể là môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh *Leontopodium alpinum*. Hỗn hợp chứa các tế bào *Leontopodium alpinum* đã khử biệt hóa được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành và cụ thể là trong phần mô tả của Công bố đơn quốc tế số WO2001047538.

Lá cây *Leontopodium alpinum* được thu hoạch và cắt ngắn, sau đó được cho vào đĩa Petri trên môi trường dinh dưỡng. Các thể sần chủ yếu xuất hiện trong khoảng thời gian từ 2 đến 5 tuần. Khi quá trình cấy chuyển được tiến hành, các tế bào ổn định và được chuyển từ chính môi trường nuôi cấy lỏng này vào thùng gây men. Các tế bào thu được trong môi trường lỏng được thu hồi bằng cách lọc, và sau đó được cho vào môi trường ở nhiệt độ -20°C để đông lạnh từ từ, kích thích sự tạo ra các tinh thể nội bào lớn làm cho có thể phá vỡ tế bào.

Chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* có mặt trong chế phẩm theo sáng chế tương ứng với chất chiết các tế bào này bằng etanol ra khỏi môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh *Leontopodium alpinum* hoặc theo phương án khác, tương ứng với hỗn hợp chứa các tế bào từ môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh *Leontopodium alpinum* với sự có mặt của glyxerin và gôm xanthan, ví dụ, có bán trên thị trường với tên thương mại là Leontopod stems GX® chứa 20% tế bào, 0,3% gôm xanthan và phần còn lại là glyxerin.

Chế phẩm theo sáng chế chứa chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng, tốt hơn là lượng chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này. Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% trọng lượng, tốt hơn là lượng chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế còn chứa chất mang chấp nhận được về mặt dược phẩm hoặc mỹ phẩm.

Thuật ngữ “chất mang chấp nhận được về mặt dược phẩm hoặc mỹ phẩm” có nghĩa là chất bất kỳ thích hợp để sử dụng tiếp xúc với da, và cụ thể là các tế bào của biểu bì, mà không có độc tính, tính không tương hợp, tính không ổn định, khả năng gây kích ứng, đáp ứng dị ứng hoặc đáp ứng tương tự, với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Chế phẩm theo sáng chế có thể ở tất cả các dạng dược phẩm thường được sử dụng, và cụ thể là ở dạng dung dịch nước hoặc huyền phù trong nước, huyền phù trong rượu hoặc huyền phù rượu-nước, hoặc huyền phù dạng dầu; của dung dịch hoặc hệ phân tán của loại nước xức hoặc huyết thanh; của thể nhũ tương, cụ thể là chất lỏng hoặc thể đặc nửa lỏng, của dầu trong nước (O/W), nước trong dầu (W/O) hoặc nhiều loại; của huyền phù hoặc thể nhũ tương với thể đặc dạng kem mềm (O/W) hoặc (W/O); của gel nước hoặc gel khan, hoặc của dạng mỹ phẩm hoặc dược phẩm khác bất kỳ.

Không có giới hạn cụ thể về dạng của mỹ phẩm hoặc dược phẩm theo sáng chế và mỹ phẩm hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng bất kỳ như dạng lỏng, bột nhão, gel, chất rắn hoặc bột. Đặc biệt tốt hơn nếu mỹ phẩm hoặc dược phẩm theo sáng chế được tạo ra ở dạng mỹ phẩm hoặc dược phẩm dùng cho da và ví dụ về các dạng này bao gồm nước xức dùng cho da, nước xức, kem, nhũ tương, huyết thanh, chất đánh bóng,

kem nền, nước kẻ mắt, bút kẻ lông mày, chuốt mi, phấn mắt, son bôi môi, son dưỡng môi, phấn thoa mặt, phấn phủ và chất chống nắng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng nước hoặc dạng khan.

Khi chế phẩm này ở dạng nước, cụ thể là ở dạng thể phân tán, nhũ tương hoặc dung dịch nước, chế phẩm này có thể chứa pha nước, pha này có thể chứa nước, nước hoa và/hoặc nước khoáng. Tốt hơn, nếu chế phẩm này là chế phẩm dạng nước và chứa nước với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 98% trọng lượng, cụ thể là từ 20 đến 95% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 50 đến 95% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Pha nước nêu trên có thể còn chứa một hoặc nhiều dung môi hữu cơ như rượu, cụ thể etanol, isopropanol, tert-butanol, n-butanol, các hợp chất polyol như glycerin, propylen glycol, butylen glycol, isopren glycol, polyetylen glycol, macrogol và các hợp chất polyol etc.

Khi chế phẩm theo sáng chế ở dạng nhũ tương, chế phẩm này có thể còn tùy ý chứa chất hoạt động bề mặt, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này. Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể còn chứa ít nhất một chất đồng nhũ hóa, chất này có thể được chọn từ sorbitan monostearat được etoxy hóa, sorbitan monostearat, glyxerol monostearat, các rượu béo như rượu stearyllic hoặc rượu xetylic, hoặc axit béo và rượu este polyhydric như glyxeryl stearat.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa pha béo, cụ thể là được tạo bởi các chất nền béo là chất lỏng ở nhiệt độ 25°C, như dầu động vật, dầu thực vật, dầu khoáng hoặc dầu tổng hợp, dầu dễ bay hơi hoặc không bay hơi; các chất nền béo là chất rắn ở nhiệt độ 25°C như sáp động vật, sáp thực vật, sáp khoáng hoặc sáp tổng hợp; các chất nền dạng bột nhão; gồm và các hỗn hợp của chúng.

Các dầu dễ bay hơi thường là dầu có áp suất hơi bão hòa ít nhất bằng 0,5 mba (tức là 50Pa), ở nhiệt độ 25°C.

Trong số các thành phần của pha béo, các thành phần sau có thể được đề cập:

- silicon mạch vòng dễ bay hơi có từ 3 đến 8 nguyên tử silic, tốt hơn là có từ 4 đến 6 nguyên tử silic.
- copolyme mạch vòng của loại dimetylsiloxan/metylalkylsiloxan,
- silicon mạch thẳng dễ bay hơi có từ 2 đến 9 nguyên tử silic.

- các dầu dễ bay hơi chứa hydrocacbon như isoparaffin và cụ thể là isododecan và dầu flo hóa.

- polyalkyl (C1-C20) siloxan và cụ thể là các hợp chất có nhóm tận cùng trimethylsilyl, trong số này, có thể đề cập các hợp chất polydimethylsiloxan và alkylmethylpolysiloxan mạch thẳng như xetyl dimethicon (CTFA),

- các hợp chất silicon được cải biến bằng nhóm béo và/hoặc nhóm thơm, tùy ý được flo hóa, hoặc được cải biến bằng các nhóm chức như nhóm hydroxyl, thiol và/hoặc amin.

- các dầu silicon được phenyl hóa,

- các dầu động vật, dầu thực vật hoặc dầu khoáng, và cụ thể là dầu động vật hoặc dầu thực vật được tạo bởi axit béo và polyol este, cụ thể là triglycerit lỏng, ví dụ, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu đậu tương, dầu hạt đậu, dầu hạt nho, dầu vừng, dầu quả phỉ, dầu quả mơ, dầu hạnh nhân, dầu cây rum nhuộm hoặc dầu cây lê tàu; dầu cá (squalan), glyxerol tricaprocaprylat, dầu thực vật hoặc dầu động vật có công thức trong đó R1 là gốc axit béo cao có từ 7 đến 19 nguyên tử cacbon và R2 là hydrocacbon mạch nhánh có từ 3 đến nguyên tử cacbon, ví dụ, dầu Purcellin; dầu parafin, dầu vazolin, perhydrosqualen; mầm lúa mạch, calophyllum, dầu vừng, macadamia, dầu hạt nho, dầu hạt cải dầu, dầu cùi dừa khô, dầu lạc, dầu cọ, dầu thầu dầu, dầu jojoba, dầu oliu hoặc dầu mầm ngũ cốc; este của axit béo; rượu; axetyl glyxerit; 10-octanoat, decanoat hoặc rixinoleat của rượu hoặc rượu đa chức; triglycerit của axit béo (ví dụ như Neobee M5); glyxerit;

- dầu flo hóa và dầu perflo hóa;

- gồm silicon;

- các sáp động vật, sáp thực vật, sáp khoáng hoặc sáp tổng hợp như sáp vi tinh thể, parafin, vazolin vàng, vazolin, ozokerit, sáp than nâu; sáp ong, lanolin và các dẫn xuất của nó; sáp candelila, sáp ouricuri, sáp carnauba, sáp Nhật, dầu cacao, sáp cây nút gỗ chai hoặc sáp cây mía; các dầu hydro hóa là chất rắn ở nhiệt độ 25°C, ozokerit, este béo và glyxert là chất rắn ở nhiệt độ 25°C; các sáp polyetylen và sáp thu được bằng phương pháp tổng hợp Fischer-Tropsch; các dầu hydro hóa là chất rắn ở nhiệt độ 25°C; lanolin; các este béo là chất rắn ở nhiệt độ 25°C; sáp silicon; sáp flo hóa.

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa thành phần hoạt tính bổ sung. Thành phần hoạt tính bổ sung này được dùng để điều trị và/hoặc làm gia tăng tác dụng của

retinaldehyt và/hoặc một trong số các chất đồng phân lập thể của nó và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* đối với các bệnh như bệnh trứng cá, bệnh trứng cá đỏ, chứng tăng sản mô tạo hồng cầu ở mặt, bệnh viêm tiết bã nhờn, bệnh viêm da cơ địa, bệnh vảy nến và rối loạn tăng sắc tố mô.

Tốt hơn, nếu thành phần hoạt tính bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: crotamiton, axit azelaic, arbutin và natri hyaluronat.

Do đó, việc bổ sung crotamiton vào chế phẩm của sáng chế làm cho chế phẩm này có thể điều trị bệnh, cụ thể là chứng ngứa do các nguyên nhân bệnh khác nhau và bệnh viêm da cơ địa.

Việc bổ sung axit azelaic vào chế phẩm của sáng chế làm cho chế phẩm này có thể điều trị bệnh, cụ thể là điều trị bệnh trứng cá qua đường khu trú, bằng cách ức chế enzym thioredoxin reductaza (enzym màng) mà cơ chất của nó là chất ức chế tyrosinaza.

Arbutin có tác dụng trong việc điều trị các vùng tăng sắc tố mô và vết chấm nâu, có liên quan đến sự tiếp xúc kéo dài với bức xạ mặt trời. Trên thực tế, chất này có tác dụng làm giảm nồng độ melanin và làm da chảy xệ và làm xuất hiện các vết liên quan đến sự cháy nắng. Việc bổ sung thành phần hoạt tính này vào chế phẩm của sáng chế có thể làm gia tăng tác dụng của chế phẩm trong việc điều trị các dấu hiệu lão hóa.

Natri hyaluronat có trọng lượng phân tử cao (lớn hơn 750000 dalton) là chất giữ ẩm, cụ thể là được dùng để thúc đẩy quá trình hydrat hóa, và để kích thích quá trình liên sẹo và bảo vệ da tự nhiên. Do tác dụng giữ ẩm trên da của nó, việc bổ sung thành phần hoạt tính này vào chế phẩm của sáng chế có thể làm gia tăng tác dụng của chế phẩm trong việc điều trị các dấu hiệu lão hóa, và cụ thể là tác dụng chống nhăn của nó.

Chế phẩm theo sáng chế chứa thành phần hoạt tính bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này. Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa thành phần hoạt tính bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 1% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.

Theo cách đã biết, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất phụ trợ là các chất thông thường trong lĩnh vực quan tâm như chất gel hóa ưa nước hoặc chất gel hóa ưa chất béo, chất phụ gia ưa nước hoặc chất phụ gia ưa chất béo, các thành phần hoạt tính, cụ thể là chất ưa nước hoặc chất ưa chất béo, chất bảo quản dùng trong lĩnh vực mỹ phẩm hoặc dược phẩm, chất làm đặc, các vitamin, chất làm thay đổi độ pH, chất chống oxy hóa,

dung môi, chất thơm, chất độn, chất màu, chất tạo độ nhẵn bóng, chất lọc UV, chất hấp thụ mùi và chất tạo màu. Tùy thuộc vào tính chất của chúng, các chất phụ trợ này có thể được đưa vào pha chất béo, pha nước và/hoặc các hạt chất béo hình cầu.

Tính chất và lượng của các chất phụ trợ này có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa trên kiến thức chung của người đó để thu được dạng trình bày mong muốn của chế phẩm. Trong trường hợp bất kỳ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ tính toán để chọn tất cả các hợp chất bổ sung tùy ý và/hoặc lượng của chúng sao cho các đặc tính có lợi của chế phẩm theo sáng chế không bị thay đổi hoặc gần như không thay đổi, bằng cách cho thêm có tính toán.

Chế phẩm theo sáng chế có thể dùng để làm giảm rối loạn lão hóa da.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể dùng để điều trị các bệnh như bệnh trứng cá, bệnh trứng cá đỏ, chứng tăng sản mô tạo hồng cầu ở mặt, bệnh viêm tiết bã nhờn, bệnh viêm da cơ địa, bệnh vẩy nến, chứng rối loạn tăng sắc tố mô, chứng ngứa do các nguyên nhân khác nhau và/hoặc bệnh viêm da cơ địa. Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể dùng để điều trị các vùng tăng sắc tố mô, vết chàm nâu và/hoặc nếp nhăn.

Sáng chế cũng bộc lộ ở đây phương pháp sử dụng mỹ phẩm mà không phải phương pháp điều trị cho da, bao gồm việc sử dụng chế phẩm chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất retinaldehyt và/hoặc một trong số các chất đồng phân lập thể của nó và ít nhất một chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* trên da và cụ thể hơn như đã xác định trên đây, để da tiếp xúc với chế phẩm này, sau đó tùy ý rửa sạch.

Cụ thể, phương pháp sử dụng mỹ phẩm mà không phải phương pháp điều trị theo sáng chế có thể được thực hiện, cụ thể là bằng cách sử dụng chế phẩm mỹ phẩm như đã xác định trên đây, theo kỹ thuật thông thường để sử dụng chế phẩm này. Ví dụ, sử dụng kem, gel, huyết thanh, nước xúc, sữa tẩy trang hoặc chế phẩm chống nắng.

Tất nhiên là sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ và phương án đã được mô tả và thể hiện, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện nhiều phương án khác nhau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ và chế phẩm sau đây minh họa mà không làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Trong chế phẩm này, tỷ lệ được thể hiện theo tỷ lệ % trọng lượng. Các chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* được sử dụng trong các ví dụ tương ứng với hỗn hợp

chứa các tế bào từ môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh *Leontopodium alpinum* với sự có mặt của glyxerin và gôm xanthan, có bán trên thị trường với tên thương mại là Leontopod stems GX® chứa 20% tế bào, 0,3% gôm xanthan và phần còn lại là glyxerin.

Ví dụ 1: tác dụng chống gốc tự do (*in vitro*)

Quá trình peroxy hóa lipid là trường hợp điển hình của phản ứng chuỗi gây ra qua đường gốc tự do. Sự oxy hóa lipid màng dẫn đến sự tạo ra lipoperoxit, chất này phân hủy thành các sản phẩm phân mảnh khác nhau, một số sản phẩm trong số chúng rất độc và xâm nhập vào da.

Một trong số các sản phẩm phân mảnh đáng kể nhất và xâm nhập nhiều nhất là aldehyt, malon dialdehyt (MDA) có độc tính rất mạnh do sự tạo liên kết ngang của các protein, lipid nội bào và ADN.

Do đó, dường như các gốc tự do phản ứng chuỗi theo bậc mà chúng sinh ra trong cơ thể, đóng vai trò quan trọng trong quá trình lão hóa da.

Sau đó, mỗi thành phần trong số hai thành phần hoạt tính được xử lý khơi mào peroxy hóa lipid sau đây: quá trình peroxy hóa nhũ tương của axit linoleic là do gốc hydroxyl •OH gây ra.

Để xác định mức độ peroxy hóa lipid, tác giả sáng chế đã tiến hành thử nghiệm tạo phức chất *in vitro* giữa các sản phẩm oxy hóa lipid và axit thiobarbituric theo phương pháp của Morlière P và các đồng tác giả trong tài liệu: Biochim Biophys, Acta, 1991; 1084, p 261- 268.

Các phức chất này được gọi là chất có hoạt tính axit thiobarbituric (Thiobarbituric Acid Reactive Substances: TBARS).

Để mô phỏng sự ảnh hưởng của tình trạng stress do oxy hoá, tác giả sáng chế đã xử lý dòng nguyên bào sợi L-929 trong 1 giờ bằng phức chất chứa hydro peroxit và sắt; do đó tái tạo phản ứng Fenton, nguồn RLO và cụ thể hơn là gốc hydroxyl. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Hiệu quả bảo vệ của hợp chất retinaldehyt, chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* và chế phẩm theo sáng chế (retinaldehyt + chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum*) đối với tình trạng stress do oxy hoá và cụ thể là peroxy hóa lipid (theo tỷ lệ %)

Sản phẩm được thử nghiệm	Mức độ bảo vệ quan sát được đối
--------------------------	---------------------------------

	với quá trình peroxy hóa lipid (theo tỷ lệ %)
Chỉ chứa retinaldehyt (0,05% trọng lượng)	32%
Chất chiết từ cây <i>Leontopodium alpinum</i> (0,5% trọng lượng)	17%
Retinaldehyt (từ 0,05 đến 0,2% trọng lượng) + chất chiết từ cây <i>Leontopodium alpinum</i> (từ 0,2 đến 0,5% trọng lượng)	từ 52 đến 195%

Do đó, các kết quả này cho thấy tác dụng hiệp đồng của hợp chất retinaldehyt và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* về hiệu quả bảo vệ đối với tình trạng stress do oxy hoá.

Thu được kết quả tốt nhất với liều retinaldehyt 0,2% kết hợp với chất chiết glycerin hóa 0,5% (tác dụng bảo vệ đối với quá trình peroxy hóa lipid là 195%)

Với liều retinaldehyt 0,05% kết hợp với chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* glycerin hóa 0,5%, mức độ bảo vệ thu được là 98%.

Với liều retinaldehyt 0,1% kết hợp với chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* glycerin hóa 0,5%, thu được hiệu quả bảo vệ lipid là 132%. Sản phẩm chỉ chứa retinaldehyt với liều 0,1% tạo ra hiệu quả bảo vệ là 52%.

Các kết quả này chứng minh tác dụng hiệp đồng của chế phẩm chứa retinaldehyt 0,05% và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* glycerin hóa 0,5% là 98%.

trong khi tác dụng cộng tính chỉ là: $32\% + 17\% = 49\%$.

Với liều retinaldehyt 0,1% với sự có mặt của chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* glycerin hóa 0,5%, thu được hiệu quả bằng 132%, trong khi tác dụng cộng tính là: $52\% + 17\% = 69\%$.

Ví dụ 2: tái tạo collagen (nuôi cấy tế bào *in vitro*)

Thử nghiệm này được tiến hành bằng cách xác định khi kết hợp prolin có hoạt tính phóng xạ vào môi trường nuôi cấy các nguyên bào sợi da của người.

Việc nuôi cấy nguyên bào sợi được tiến hành theo phương pháp nuôi cấy tế bào chuẩn, cụ thể là môi trường MEM/M199, sản phẩm của công ty GIBCO, với sự có mặt của natri bicarbonat (1,87 mg/ml), L-glutamin (2mM), penixilin (50UI/ml) và huyết thanh bào thai bò 10% (Gibco).

Thử nghiệm được tiến hành trên môi trường nuôi cấy tế bào với mức độ nhập dòng 80% trong các đĩa có 24 lỗ. Cho các sản phẩm tiếp xúc với tế bào trong 48 giờ. Việc đánh dấu bằng prolin đã triti hóa, sản phẩm của công ty Amersham, được tiến hành trong khoảng 24 giờ. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Trong các điều kiện thử nghiệm này, quan sát được khả năng tái tạo collagen mạnh với hỗn hợp của retinaldehyt và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum*.

Bảng 2: Hiệu quả của retinaldehyt, chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* và chế phẩm theo sáng chế (retinaldehyt + chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum*) đối với sự tái tạo collagen (theo tỷ lệ %)

	Hiệu quả đối với việc tái tạo collagen (theo tỷ lệ %)
Chỉ sử dụng retinaldehyt (0,05% trọng lượng)	27%
Chất chiết từ cây <i>Leontopodium alpinum</i> (0,5% trọng lượng)	11%
Retinaldehyt (từ 0,05 đến 0,1% trọng lượng) + chất chiết từ cây <i>Leontopodium alpinum</i> (từ 0,1 đến 0,5% trọng lượng)	từ 58 đến 168%

Do đó, các kết quả này cho thấy tác dụng hiệp đồng của retinaldehyt và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* đối với sự tái tạo collagen.

Thu được kết quả tốt nhất với retinaldehyt 0,1% và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* glycerin hóa 0,5% (tỷ lệ tái tạo collagen 168%)

Với liều retinaldehyt 0,05% và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* glycerin hóa 0,5%, mức độ tái tạo collagen đạt được là 102%.

Với liều retinaldehyt 0,1%, tỷ lệ tái tạo collagen đạt được là 55%. Các kết quả này khẳng định tác dụng hiệp đồng của hỗn hợp sau đây:

- Retinaldehyt 0,05% và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* glycerin hóa 0,5%: thu được tỷ lệ tái tạo collagen là 102%, trong khi tác dụng cộng tính là: 27% + 11% = 38%.

- Retinaldehyt 0,1% và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* glycerin hóa 0,5%: thu được tỷ lệ tái tạo collagen là 168%, trong khi tác dụng cộng tính là: 55% + 11% = 66%.

Ví dụ 3: thử nghiệm lâm sàng

3 nhóm được thử nghiệm với cùng thành phần và tỷ lệ % thành phần được mô tả trong Ví dụ 3. Chế phẩm chỉ chứa các thành phần hoạt tính khác nhau:

nhóm 1: một thành phần hoạt tính: retinaldehyt với liều 0,05% trọng lượng

nhóm 2: một thành phần hoạt tính: chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* glycerin hóa với liều 0,5% trọng lượng.

Ví dụ 3: thử nghiệm lâm sàng: tác dụng chống nhăn của chế phẩm

Chế phẩm dưới đây được thử nghiệm lâm sàng với đối chứng trên da bằng cách sử dụng phương pháp đánh giá tác dụng chống nhăn.

Chế phẩm ở dạng kem nhũ tương dầu/nước (O/W):

Thành phần	Lượng theo trọng lượng
Retinaldehyt dạng trans-cis	0,05g
Chất chiết từ rễ cây <i>Leontopodium alpinum</i>	500mg
Triglyxerit/Capric/caprylic 30-70	từ 8 đến 10g
Glyxerol monostearat PEG 100	từ 4 đến 6g
Parafin lỏng	từ 3 đến 5g
Propylen glycol	từ 3 đến 5g
Squalan	từ 1 đến 3g
Sepigel 305	từ 1 đến 2g
Syntalen K	từ 0,2 đến 0,5g
Trietanolamin	từ 0,2 đến 0,5g
Chất tạo màu	từ 0,2 đến 2g
Metylisothiazolinon	0,01g
Nước tinh khiết QSF	100g

Phương pháp được sử dụng là kỹ thuật in trên da kết hợp với phân tích cận cảnh.

Tiến hành phân tích vết lõm rất nhỏ trên da bằng cách tạo ra các vết in trên mặt bằng polyme silicon (SILFLO) ở 3 nhóm phụ nữ:

Nhóm thứ 1 (20 người) được điều trị mỗi ngày bằng 2g kem chỉ chứa retinaldehyt làm thành phần hoạt tính trong 90 ngày.

Nhóm thứ 2 (20 người) được điều trị bằng 2g kem chỉ chứa chất chiết từ rễ cây *Leontopodium alpinum* làm thành phần hoạt tính.

Nhóm thứ 3 (25 người) được điều trị bằng 2g kem chứa hỗn hợp của 2 thành phần hoạt tính nêu trên.

Tiến hành việc đo mỗi tuần bằng thiết bị phân tích hình ảnh da theo phương pháp sau: bề mặt chứa bản sao silicon được chiếu ánh sáng xiên ở góc 35° để tạo ra vùng đổ bóng mà sau đó quan sát vùng này bằng cách sử dụng camera CCD, được nối với hệ thống máy tính.

Phân tích ảnh kỹ thuật số thu được để thu được các thông số khác nhau đặc trưng cho độ lõm bề mặt của da. Các kết quả của thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 3.

Thử nghiệm này được tiến hành với 65 phụ nữ trong độ tuổi từ 27 đến 85 trong khoảng thời gian 3 tháng, các kết quả được thể hiện trong Bảng 3 theo tỷ lệ % nếp nhăn giảm.

Bảng 3: tác dụng của retinaldehyt, chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum* và chế phẩm theo sáng chế (retinaldehyt + chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum*) đối với việc giảm sự xuất hiện nếp nhăn (theo tỷ lệ %)

Sản phẩm được thử nghiệm	Chỉ chứa retinaldehyt			Chỉ chứa chất chiết từ rễ cây <i>Leontopodium alpinum</i>			Retinaldehyt + chất chiết từ rễ cây <i>Leontopodium alpinum</i>		
Thời gian (tháng)	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Nếp nhăn nhẹ	9%	12%	19%	6%	9%	12%	34%	58%	79%
Nếp nhăn vừa phải	6%	9%	14%	4%	6%	10%	18%	32%	61%
Nếp nhăn sâu	3%	4%	5%	2%	3%	3%	12%	19%	32%

Việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế có thể làm giảm sự xuất hiện nếp nhăn khoảng 79% trong trường hợp nếp nhăn nhẹ, giảm khoảng 61% trong trường hợp nếp nhăn vừa phải và giảm khoảng 32% trong trường hợp nếp nhăn sâu.

Do đó, các kết quả này khẳng định tác dụng chống nếp nhăn rất tốt của chế phẩm

chứa retinaldehyt kết hợp với chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum*.

Ví dụ 4: Điều chế kem dạng dầu/nước (O/W)

Ví dụ này minh họa việc điều chế kem dạng dầu/nước (O/W) chứa retinaldehyt đều ở dạng trans và chất chiết từ cây *Leontopodium alpinum*.

Các thành phần	Lượng theo trọng lượng
Retinaldehyt đều ở dạng trans	0,1g
Chất chiết từ cây <i>Leontopodium alpinum</i>	1g
Triglyxerit/capric/caprylic	từ 13 đến 18g
Glyxerol monostearat	từ 7 đến 10g
Parafin lỏng	từ 4 đến 6g
Propylen glycol	từ 2 đến 3g
Squalan	từ 3 đến 5g
Bột sáp E	từ 1 đến 2g
Carbopol 934	từ 0,3 đến 0,5g
Metyl parahydroxybenzoat	từ 0,2 đến 0,4g
Etyl parahydroxybenzoat	từ 0,2 đến 0,4 g
Chất tạo màu	từ 0,2 đến 1g
Chất thơm không gây dị ứng	từ 0,2 đến 1g
Nước tinh khiết QSF	100g

Ví dụ 5: Điều chế gel dùng để điều trị bệnh trứng cá và bệnh viêm tiết bã nhờn

Ví dụ này minh họa việc điều chế gel chứa retinaldehyt dạng trans-cis, chất chiết từ hoa cây *Leontopodium alpinum* và axit azelaic, dùng để điều trị bệnh trứng cá và bệnh viêm tiết bã nhờn.

Các thành phần	Lượng theo trọng lượng
Retinaldehyt dạng trans-cis	0,1g
Chất chiết từ hoa <i>Leontopodium alpinum</i>	0,5g
Axit azelaic	từ 0,1 đến 2g
Macrogol 600P	từ 4 đến 5g
Parafin lỏng	từ 4 đến 5g

Cồn 95°	từ 2 đến 4g
Dầu thầu dầu hydro hóa etoxy hóa	từ 1 đến 3g
Carbopol 940	từ 1 đến 2g
Axetat tocopherol alpha	từ 0,5 đến 1g
Metyl parahydroxybenzoat	từ 0,3 đến 0,5g
Chất tạo màu	từ 0,2 đến 1g
Chất bảo quản ECOCERT	từ 0,2 đến 1g
Chất thơm không gây dị ứng	từ 0,2 đến 1g
Nước tinh khiết QSF	100g

Ví dụ 6: Điều chế kem dùng để điều trị chứng ngứa và bệnh viêm da cơ địa

Ví dụ này minh họa việc điều chế kem chứa retinaldehyt dạng trans-cis, chất chiết từ hoa và lá cây *Leontopodium alpinum* và crotamiton, dùng để điều trị chứng ngứa và bệnh viêm da cơ địa.

Các thành phần	Lượng theo trọng lượng
Retinaldehyt dạng trans-cis	0,2g
Chất chiết từ hoa và lá cây <i>Leontopodium alpinum</i>	1g
Crotamiton	từ 0,1 đến 2g
Dầu cây rum lai	từ 8 đến 12g
Neobee M5	từ 8 đến 12g
Glyxerol monostearat PEG	từ 7 đến 10g
Parafin lỏng	từ 4 đến 6g
Propylen glycol	từ 2 đến 4g
Chất tạo màu	từ 0,2 đến 1g
Chất bảo quản ECOCERT	từ 1 đến 2g
Chất thơm không gây dị ứng	từ 0,2 đến 1g
Nước tinh khiết QSF	100g

Ví dụ 7: Điều chế gel dùng để điều trị vùng tăng sắc tố mô và các vết chấm nâu

Ví dụ này minh họa việc điều chế gel chứa retinaldehyt đều ở dạng trans, chất chiết từ hoa, lá và thân cây *Leontopodium alpinum* và arbutin, dùng để điều trị vùng tăng

sắc tố mô và các vết chấm nâu.

Các thành phần	Lượng theo trọng lượng
Retinaldehyt đều ở dạng trans	từ 0,05 đến 2g
Chất chiết từ hoa, lá và thân cây <i>Leontopodium alpinum</i>	từ 0,1 đến 2g
Arbutin	từ 0,1 đến 2g
Polyoxyetylen glycol 600	từ 2 đến 8g
Parafin lỏng	từ 2 đến 8g
Cồn 95°	từ 1 đến 2g
Dầu thầu dầu hydro hóa etoxy hóa 40 mol	từ 1 đến 2g
Chất tạo màu	từ 0,2 đến 1g
Chất bảo quản ECOCERT	từ 0,2 đến 1g
Chất thơm không gây dị ứng	từ 0,2 đến 1g
Nước tinh khiết QSF	100g

Ví dụ 8: Điều chế kem giữ ẩm

Ví dụ này minh họa việc điều chế kem giữ ẩm chứa retinaldehyt dạng trans-cis, môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh *Leontopodium alpinum* và natri hyaluronat.

Các thành phần	Lượng theo trọng lượng
Retinaldehyt dạng trans-cis	từ 0,01 đến 0,05g
Môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh <i>Leontopodium alpinum</i>	từ 0,1 đến 0,5g
Natri hyaluronat	từ 0,1 đến 2g
Dầu vazolin	từ 30 đến 40g
Sáp ong	từ 15 đến 20g
Lanolin	từ 8 đến 12g
Sorbitan monostearat	từ 1 đến 2g
Sorbitan monostearat etoxyl hóa	từ 2 đến 3g
Chất tạo màu	từ 0,2 đến 1g
Chất bảo quản	từ 0,1 đến 0,5g
Nước tinh khiết QSF	100g

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất retinaldehyt và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó và hỗn hợp tế bào với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng từ môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh *Leontopodium alpinum* cùng với glyxerin, gồm xanthan có bán trên thị trường với tên thương mại là Leontopod stems GX® chứa 20% tế bào, 0,3% gồm xanthan và phần còn lại là glyxerin, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó retinaldehyt được chọn từ nhóm bao gồm: retinaldehyt dạng trans-cis, retinaldehyt dạng trans hoặc hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể này.
3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này chứa retinaldehyt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,05 đến 0,1% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm này chứa hỗn hợp tế bào với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2% trọng lượng từ môi trường nuôi cấy tế bào mô phân sinh *Leontopodium alpinum* cùng với glyxerin, gồm xanthan, có bán trên thị trường với tên thương mại là Leontopod stems GX® chứa 20% tế bào, 0,3% gồm xanthan và phần còn lại là glyxerin, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất một thành phần hoạt tính bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: crotamiton, axit azelaic, arbutin và natri hyaluronat.
6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó natri hyaluronat là natri hyaluronat có trọng lượng phân tử cao hơn 75000 Dalton.

7. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chế phẩm này chứa thành phần hoạt tính bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 1% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chế phẩm này.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này ở dạng nước chứa pha nước, pha nước này chứa một hoặc nhiều dung môi hữu cơ.
9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó các dung môi hữu cơ được chọn từ các rượu như etanol, isopropanol, tert-butanol, n-butanol, các hợp chất polyol như glyxerin, propylen glycol, butylen glycol, isopren glycol, polyetylen glycol, macrogol và các hợp chất polyol etc.