



(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)



1-0030161

(51)⁷ A61K 8/42; A61K 8/34; A61K 8/37; (13) B
A61Q 19/02; A61K 8/49; A61K 8/92;
A61K 8/97; A61K 8/33

(21) 1-2016-04197

(22) 02/04/2015

(86) PCT/JP2015/060519 02/04/2015

(87) WO/2015/152384 A1 08/10/2015

(30) 2014-076693 03/04/2014 JP

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/01/2017 346A

(73) POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC. (JP)

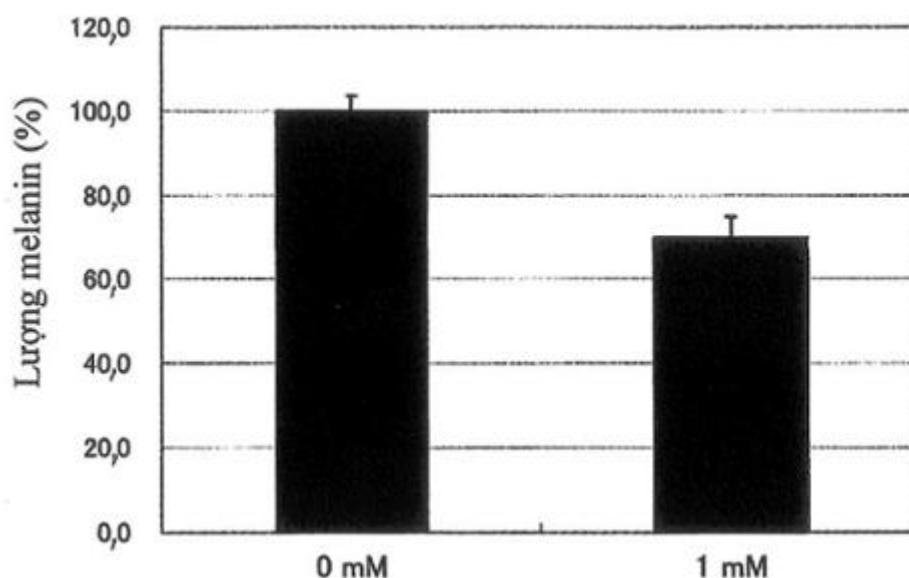
1234, Aino, Fukuroi-shi, Shizuoka 4378765, Japan

(72) KONDO, Chihiro (JP); SASSA, Shoko (JP); SAITOH, Yuko (JP); MORI, Yasuhito (JP); YOKOYAMA, Kouji (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) MỸ PHẨM LÀM TRẮNG DA CHỨA RƯỢU D-PANTOTHENYL VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM TRẮNG DA

(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế tạo melanin chứa rượu D-pantothenyl. Sáng chế cũng đề cập đến mỹ phẩm và phương pháp làm trắng da chứa chất ức chế tạo melanin này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế tạo melanin chứa rượu D-pantothenyl. Sáng chế cũng đề cập đến mỹ phẩm và phương pháp làm trắng da chứa chất ức chế tạo melanin này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rượu D-pantothenyl là dẫn xuất của axit pantothenic loại rượu và là chất mà được chuyển hóa thành vitamin B5 (axit pantothenic) trong cơ thể. Cũng được sử dụng làm nguyên liệu dùng cho các chế phẩm dùng ngoài da trước đó từ lâu, và nhiều chế phẩm dùng ngoài da chứa rượu D-pantothenyl đã được đề xuất.

Ví dụ, Tài liệu sáng chế 1 nêu rằng mỹ phẩm dùng cho da chứa rượu D-pantothenyl cải thiện làn da thô ráp, cụ thể là da khô, và các điều kiện đặc tính của da.

Tài liệu sáng chế 2 cũng nêu rằng mỹ phẩm dùng cho tóc chứa rượu D-pantothenyl làm độ dày, thân tóc, và độ mượt của tóc tốt hơn.

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 2012-41302

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 2012-167042

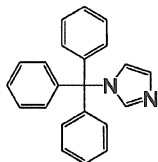
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất mỹ phẩm làm trắng da chứa chất ức chế tạo melanin chứa rượu D-pantothenyl và phương pháp làm trắng da. Cụ thể, sáng chế đề xuất mỹ phẩm làm trắng da chứa rượu D-pantothenyl và một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất làm trắng da từ (A) đến (D) sau đây, trong đó sự kết hợp của rượu D-pantothenyl và chất làm trắng da được chọn từ chất (A) đến (D) tạo ra các hiệu quả

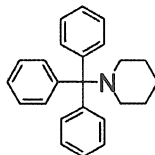
làm trắng da hiệp đồng:

(A) 4-butyl resorxinol;

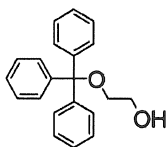
(B) một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ các hợp chất 1, 2, 13, 30, 31, 33, 45, 47 và 49 sau đây:



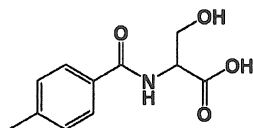
(Hợp chất 1),



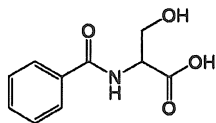
(Hợp chất 2),



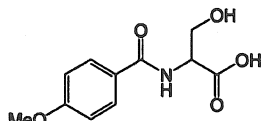
(Hợp chất 13),



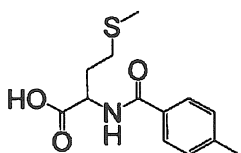
(Hợp chất 30),



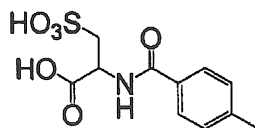
(Hợp chất 31),



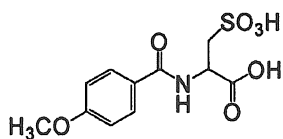
(Hợp chất 33),



(Hợp chất 45),



(Hợp chất 47),



(Hợp chất 49);

(C) este phosphat của axit ursolic; và

(D) muối của (A), (B) hoặc (C).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ minh họa hoạt tính ức chế tạo melanin của rượu D-pantothenyl trong ví dụ thử nghiệm.

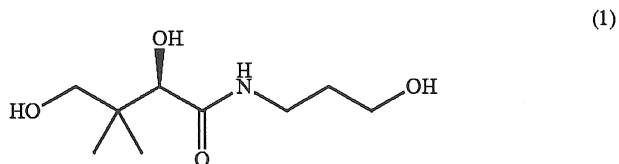
Fig.2 là hình vẽ minh họa hoạt động tăng sinh tế bào keratinosit của rượu

D-pantothenyl trong ví dụ thử nghiệm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả cụ thể sau đây, và tất nhiên, sáng chế không bị giới hạn đến các phương án cụ thể.

Rượu D-pantothenyl là hợp chất có công thức (1) sau:



Rượu D-pantothenyl được sử dụng làm nguyên liệu dùng cho các chế phẩm dùng ngoài da như mỹ phẩm, không khó để tìm thấy tính sẵn có, và có thể sử dụng sản phẩm có bán sẵn trên thị trường thích hợp.

Sáng chế được thực hiện các thử nghiệm được mô tả sau đây, và đã phát hiện từ các kết quả mà rượu D-pantothenyl có hoạt tính ức chế tạo melanin ngoài hoạt động tăng sinh tế bào keratinosit.

<Thử nghiệm 1: Thử nghiệm sự ức chế tạo melanin>

Theo phương pháp được mô tả sau đây, 2-thiouracil (2-thiouracil được đánh dấu ^{14}C trong thử nghiệm của sáng chế) mà cụ thể là được kết hợp thành melanin theo quy trình tổng hợp melanin trong các tế bào được sử dụng để đánh giá hoạt tính ức chế tạo melanin. Với môi trường hoàn thiện dùng cho canh trường tế bào biểu bì hắc tố (Invitrogen Corporation) được sử dụng trong đĩa 24 giếng, các tế bào biểu bì hắc tố thông thường ở người (Kurabo Industries, Ltd.) được cấy trong mỗi giếng ở nồng độ là $6,0 \times 10^4$ tế bào/giếng/0,5mL. Dưới không khí cacbon dioxit 5%, canh trường được thực hiện tại nhiệt độ là 37°C trong khoảng 24 giờ. Sau đó, việc thay thế được thực hiện sao cho môi trường 0,5 mL chứa rượu D-pantothenyl tại 0 mM hoặc 1 mM trong một trong số ba giếng dùng cho mỗi nồng độ và, 2-[2- ^{14}C] thiouracil (Daiichi Clarity Co., Ltd.) 0,5 μCi /giếng còn được bổ sung vào chín giếng này. Và còn được nuôi cấy trong khoảng 3 ngày dưới cùng điều kiện như các điều kiện canh trường nêu trên. Sau khi hoàn thành canh trường, môi trường canh trường được loại bỏ khỏi tế bào, mà

được rửa bằng PBS (salin được đệm phosphat), và số tế bào được đo bằng cách sử dụng chất phản ứng WST-8 (Dojindo Laboratories). Chất phản ứng WST-8 được loại bỏ khỏi tế bào, mà được rửa bằng PBS, và bằng cách sử dụng 100 (w/v)% axit tricloaxetic (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), các tế bào được tách từ đáy giếng, sau đó nước được bổ sung vào đó để làm loãng sao cho nồng độ của axit tricloaxetic có thể là 10 (w/v)%, và được phép để yên trong tủ lạnh trong khoảng 30 phút. Sau khi các tế bào được tái sinh bằng cách quay ly tâm, lượng ^{14}C -thiouracil trong các tế bào được tái sinh từ mỗi giếng được đo bằng máy đếm độ nháy bằng chất lỏng (Aloka Co., Ltd.).

Liên quan đến bức xạ làm các tế bào được nuôi cấy trong tế bào chứa 0 mM rượu D-pantothenyl (mẫu đối chứng), mỗi bức xạ làm các tế bào được nuôi cấy trong môi trường chứa rượu D-pantothenyl 1 mM thu được theo tỷ lệ phần trăm là lượng của melanin (%). Nói cách khác, có thể xác định là bức xạ được kết hợp thành mỗi tế bào càng nhỏ thì lượng melanin càng nhỏ, và do đó, có thể xác định là độ chuẩn ức chế melanin của thành phần được bổ sung là lớn hơn. Các kết quả được thể hiện trong Fig.1.

<Thử nghiệm 2: Thử nghiệm tăng sinh tế bào Keratinosit>

Theo phương pháp được mô tả sau đây, sự tăng sinh tế bào thúc đẩy tác động được đánh giá. Với môi trường hoàn thiện dùng cho canh trường keratinosit (Kurabo Industries, Ltd.) được sử dụng trong đĩa 24 giếng, keratinosit thông thường ở người (Kurabo Industries, Ltd.) được cấy trong mỗi giếng với nồng độ là $1,0 \times 10^4$ tế bào/giếng/1mL. Dưới dưới không khí cacbon dioxit 5%, canh trường được thực hiện tại nhiệt độ 37°C trong khoảng 24 giờ. Sau đó, việc thay thế được thực hiện sao cho môi trường 1 mL chứa rượu D-pantothenyl ở 0 μM , 15 μM , hoặc 150 μM trong một trong số ba giếng đối với mỗi nồng độ. Và còn được nuôi cấy trong khoảng 2 ngày dưới cùng điều kiện như các điều kiện canh trường nêu trên. Sau khi hoàn thành canh trường, 20 μL chất phản ứng WST-8 (Dojindo Laboratories) được bổ sung vào mỗi giếng, và phản ứng màu được cho phép ở nhiệt độ 37°C trong khoảng 3 giờ. Sau khi phản ứng, khả năng hút ở 450 nm và 650 nm được đo bằng cách sử dụng máy đọc

khay vi thể, Benchmark Plus (Bio-Rad Laboratories), và phép đo khả năng hút 450 nm trừ phép đo khả năng hút 650 nm được tính để đưa ra phép đo tăng sinh tế bào.

Liên quan đến các phép đo tăng sinh tế bào dùng cho các giếng được nuôi cấy trong môi trường chứa 0 μ M rượu D-pantothenyl (mẫu đối chứng), mỗi phép đo tăng sinh tế bào dùng cho các giếng được nuôi cấy trong môi trường chứa rượu D-pantothenyl thu được theo tỷ lệ phần trăm làm tỷ lệ tăng sinh tế bào (%). Nói cách khác, có thể xác định trị số khả năng hút càng lớn, thì tỷ lệ tăng sinh tế bào càng cao, và do đó, có thể xác định độ chuẩn thúc đẩy sự tăng sinh tế bào của thành phần được bổ sung là lớn hơn. Các kết quả được thể hiện trong Fig.2.

Được công nhận từ thử nghiệm 1 nêu trên rằng rượu D-pantothenyl có hoạt tính ức chế tạo melanin và là nguyên liệu có tác dụng làm trắng da.

Cũng được công nhận từ thử nghiệm 2 nêu trên rằng rượu D-pantothenyl cũng có hoạt động tăng sinh tế bào keratinosit, và tăng sinh tế bào keratinosit được xem xét để thúc đẩy sự quay vòng của keratinosit và thúc đẩy tiết ra melanin.

Được công nhận từ các thử nghiệm nêu trên rằng rượu D-pantothenyl không chỉ ức chế tạo melanin mà còn thúc đẩy tiết ra melanin, và thông qua tác động làm trắng da nhờ hai cơ chế tác động này, rượu D-pantothenyl thu được tác dụng làm trắng da cao. Ngoài ra, có hai cơ chế tác động, cụ thể là có tác động thúc đẩy quay vòng của keratinosit, có thể được kỳ vọng để cho phép tác dụng làm trắng da nhanh hơn để thu được (tốc độ làm trắng da nhanh hơn) so với các chất làm trắng da thông thường. Ngoài ra, có cơ chế tác động này khác với cơ chế tác động của các chất làm trắng da thông thường, với việc sử dụng kết hợp các chất làm trắng da khác, có thể được kỳ vọng để cho phép tính bền tác dụng làm trắng da và tác dụng làm trắng da cao hơn.

Do đó, vì rượu D-pantothenyl thu được tác dụng làm trắng da cao, nên tốt hơn là được bào chế thành mỹ phẩm làm trắng da. Cũng tốt hơn là được bào chế làm thành phần có hiệu quả thành mỹ phẩm làm trắng da. Khi rượu D-pantothenyl được bào chế thành mỹ phẩm làm trắng da, lượng chế phẩm thường là 0,0001% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn là 0,001% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,01% khối lượng hoặc lớn hơn, vẫn tốt hơn nữa là 0,1% khối lượng hoặc lớn hơn. Trong khi, giới hạn trên

thường là 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Các ví dụ về khía cạnh dùng rượu D-pantothenyl cho da bao gồm, ví dụ, phương pháp dùng kết hợp với dịch chiết từ thực vật có hoạt tính ức chế tạo melanin. Tác dụng làm trắng da của rượu D-pantothenyl có thể được tăng cường đáng kể kết hợp với dịch chiết từ thực vật có hoạt tính ức chế tạo melanin. Các ví dụ ưu tiên về dịch chiết từ thực vật có thể bao gồm dịch chiết *Uncaria gambir*, dịch chiết *Isodon japonicus*, dịch chiết từ lá cây *Echinacea angustifolia*, dịch chiết từ rễ cây *Lithospermum erythrorhizon*, dịch chiết từ hoa *Carthamus tinctorius*, dịch chiết từ quả *Persea gratissima*, dịch chiết từ quả *Abelmoschus esculentus*, dịch chiết từ quả *Actinidia chinensis*, dịch chiết từ lá cây *Alpinia speciosa*, dịch chiết *Saponaria officinalis*, dịch chiết *Caprifoliaceae*, dịch chiết từ trà xanh, dịch chiết từ hạt *Benincasa cerifera*, dịch chiết *Allium sativum*, dịch chiết từ nước quả ép *Citrus aurantifolia*, dịch chiết natto, dịch chiết từ quả *Citrus aurantium dulcis*, dịch chiết *Valeriana officinalis*, dịch chiết *Cucumis sativus*, dịch chiết *Prunus armeniaca*, dịch chiết *Gardenia florida*, dịch chiết từ quả *Citrus grandis*, dịch chiết từ rễ cây *Arctium lappa*, dịch chiết từ chè đen, dịch chiết *Equisetum arvense*, dịch chiết *Malva sylvestris*, dịch chiết *Jujube*, dịch chiết *Solanum lycopersicum*, dịch chiết *Daucus carota sativa*, dịch chiết *Hoelen*, dịch chiết từ củ *Lilium candidum*, dịch chiết *Litchi chinensis*, dịch chiết từ lá cây *Lactuca scariola sativa*, dịch chiết từ quả *Citrus medica limonum*, dịch chiết từ sữa ong chúa, và các dịch chiết tương tự. Trong số các dịch chiết từ thực vật này, chỉ một loại được sử dụng, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại được sử dụng.

Khi dịch chiết từ thực vật có hoạt tính ức chế tạo melanin và rượu D-pantothenyl được dùng cho da, tốt hơn là chúng được dùng cùng lúc hoặc gần như đồng thời. Như được sử dụng ở đây, "gần như đồng thời" nhằm để chỉ, ví dụ, trong một ngày, tốt hơn nữa là trong 12 giờ, tốt hơn nữa là trong 6 giờ, cụ thể là tốt hơn là trong 1 giờ.

Cụ thể là, các ví dụ ưu tiên có thể bao gồm phương pháp mà trong đó cả được điều chế trong chế phẩm ngoài da và được dùng cho da làm các thành phần có tác dụng của chế phẩm ngoài da.

Phương pháp dùng này có thể được điều chỉnh thích hợp để phương pháp làm trắng da mà trong đó thành phần làm trắng da khác với dịch chiết từ thực vật và rượu D-pantothenyl được kết hợp.

Khi dịch chiết từ thực vật có hoạt tính ức chế tạo melanin được bào chế thành mỹ phẩm làm trắng da, lượng chế phẩm thường là 0,0001% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn là 0,001% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,01% khối lượng hoặc lớn hơn, vẫn tốt hơn nữa là 0,1% khối lượng hoặc lớn hơn. Trong khi, giới hạn trên thường là 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Phương pháp chiết các dịch chiết từ thực vật này không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là bao gồm phương pháp chiết bằng cách sử dụng dung môi. Khi quá trình chiết được tiến hành, các nguyên liệu thô nêu trên có thể được sử dụng trực tiếp, trong khi các nguyên liệu thô này được tán thành bột và được nghiền thành bột để cung cấp cho quá trình chiết cho phép thành phần có hiệu quả được chiết với hiệu quả chiết cao hơn dưới điều kiện ôn hòa trong khoảng thời gian ngắn hơn.

Nhiệt độ chiết không bị giới hạn cụ thể và có thể được thiết lập thích hợp theo kích cỡ, loại dung môi, và tương tự nguyên liệu thô được tán thành bột. Được thiết lập thông thường trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến điểm sôi của dung môi. Thời gian chiết cũng không bị giới hạn cụ thể và có thể được thiết lập thích hợp theo kích cỡ, loại dung môi, nhiệt độ chiết, và tương tự của nguyên liệu thô được tán thành bột. Ngoài ra, quá trình chiết có thể được thực hiện dưới điều kiện khuấy, được cho phép để yên mà không khuấy, hoặc được siêu âm.

Ví dụ, các nguyên liệu thô của các dịch chiết từ thực vật nêu trên có thể được mọc hoàn toàn trong dung môi và được chiết tại nhiệt độ phòng hoặc nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C. Chất lỏng chiết thu được nhờ quá trình chiết được lọc và có thể được sử dụng làm hoạt chất trực tiếp hoặc sau khi được cô đặc hoặc được làm khô cứng nếu muốn. Đối với quá trình chiết này, các nguyên liệu thô được nghiền hoặc được tán thành bột có thể được sử dụng. Nguyên liệu thô chưa xử lý hoặc nguyên liệu thô được làm khô có thể cũng được sử dụng, hoặc nguyên liệu thô được rang có thể

được sử dụng. Các phương pháp rang không bị giới hạn cụ thể, và có thể bao gồm phương pháp rang tại nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C trong khoảng 0,5 giờ đến 2 giờ.

Loại dung môi được sử dụng dùng cho quá trình chiết không bị giới hạn cụ thể, và nước (bao gồm nước nóng v.v.), rượu (ví dụ, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol), glycol (ví dụ, 1,3-butylen glycol, propylen glycol), glyxerin, keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), ete (ví dụ, ete dietyl, dioxan, tetrahydrofuran, propyl ete), axetonitril, este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), béo hydrocacbon (ví dụ, hexan, heptan, parafin lỏng), hydrocacbon thơm (ví dụ, toluen, xylen), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, cloform), hoặc dung môi được trộn của hai hoặc chúng được ưu tiên.

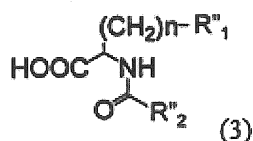
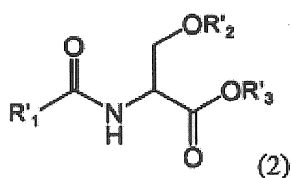
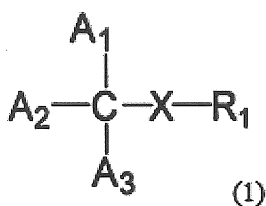
Bằng thao tác chiết này, thành phần có hiệu quả được chiết từ nguyên liệu thô, và hòa tan trong dung môi. Dung môi chứa dịch chiết có thể được sử dụng trực tiếp hoặc có thể được sử dụng sau khi được phép để yên một vài ngày để ngưng kết. Ngoài ra, có thể được sử dụng sau khi đưa vào quá trình lọc thông thường như khử trùng, rửa, lọc, khử màu, hoặc khử mùi. Có thể cũng được sử dụng sau khi cô đặc hoặc pha loãng khi cần thiết. Ngoài ra, chất rắn (nguyên liệu được làm khô) thu được sau khi toàn bộ dung môi được làm bay hơi có thể được sử dụng, hoặc nguyên liệu được làm khô có thể được hòa tan lại trong dung môi bất kỳ và được sử dụng.

Các ví dụ về khía cạnh khác dùng rượu D-pantothenyl cho da bao gồm phương pháp dùng kết hợp với hợp chất làm trắng da. Ví dụ về các hợp chất làm trắng da tốt hơn là bao gồm 4-alkyl resorxinol, hợp chất có công thức chung (1) dưới đây, hợp chất có công thức chung (2) dưới đây, hợp chất có công thức chung (3) dưới đây, este phosphat của axit ursolic, các muối của chúng, và tương tự. Nên lưu ý rằng, trừ khi được nêu rõ, đối với các hợp chất có các chất đồng phân quang học, bất kỳ dạng L, dạng D, và raxemat (dạng DL) nhằm được bao gồm theo sáng chế.

Muối, như được sử dụng ở đây, nhằm để chỉ muối mà có thể được sử dụng mà không bị giới hạn cụ thể miễn sao muối này được sử dụng dùng cho các chế phẩm dùng ngoài da. Ví dụ, natri, muối kim loại kiềm như kali, muối kim loại kiềm thổ như

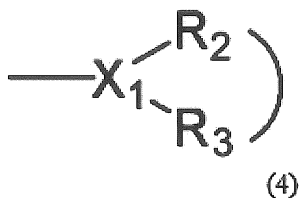
canxi và magiê, muối amoni, các muối amin gốc như triethylamin và trietanolamin, các muối axit basic amino như lysin và arginin, và tương tự tốt hơn là được minh họa bằng ví dụ. Trong số các muối này, cụ thể là được ưu tiên các kim loại kiềm, và trong số các muối khác, muối natri được ưu tiên đặc biệt.

Về 4-alkyl resorxinol, xem WO2007/148472. Đối với các nhóm alkyl trong 4-alkyl resorxinol, các nhóm C₃-C₁₀ alkyl được ưu tiên, và trong số các nhóm này, nhóm C₃-C₆ alkyl được ưu tiên. Cụ thể là, các ví dụ có thể bao gồm nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm amyl, nhóm n-hexyl, nhóm xyclohexyl, nhóm octyl, nhóm isooctyl, và các nhóm tương tự. Theo phương pháp của sáng chế, cụ thể tốt hơn là 4-n-butyl resorxinol được sử dụng.



Trong công thức chung (1), A₁, A₂, và A₃ độc lập là phenyl mà tùy ý chứa phần tử thế. Phần tử thế được chọn từ hydroxyl, C₁-C₄ alkyl, và C₁-C₄ alkyloxy. X là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy.

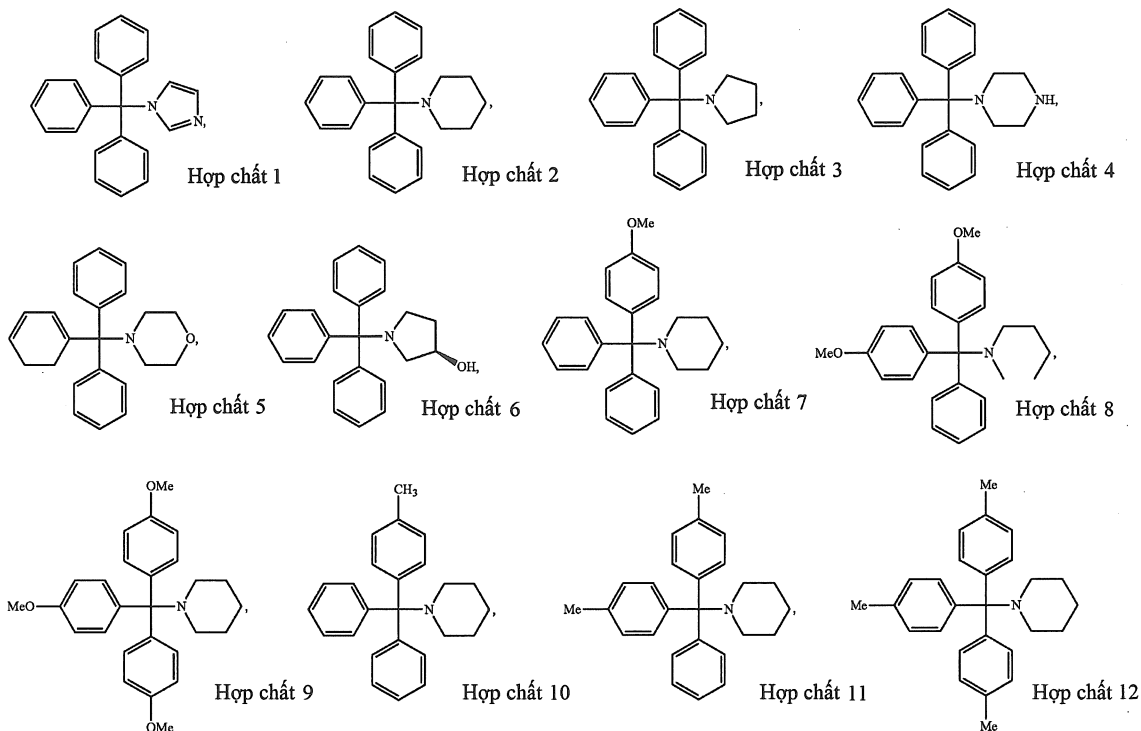
Trong công thức chung (1), -X-R₁ có công thức chung (4) sau đây:



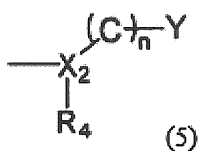
Trong công thức chung (4), X_1 là nguyên tử nitơ. R_2 và R_3 được liên kết với nhau để tạo ra, cùng với X_1 , vòng dị vòng C_2-C_8 hoặc vòng hydrocacbon mà tùy ý có phần tử thế. Trong phần mô tả này, số cacbon được xác định bằng số cacbon thực tế. Khi vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon có phần tử thế, phần tử thế tốt hơn là được chọn từ C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkyloxy, hydroxyl, amino, và oxo. Trong phần mô tả này, vòng dị vòng bao gồm bất kỳ vòng dị vòng thơm, vòng dị vòng chưa no không thơm, và vòng dị vòng no. Vòng dị vòng tốt hơn là vòng dị vòng no. Ngoài ra, số cacbon của vòng dị vòng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 5, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 5.

Vòng hydrocacbon cũng bao gồm bất kỳ vòng hydrocacbon thơm, vòng hydrocacbon chưa no không thơm, và xycloalkyl.

Để cụ thể hơn về hợp chất có công thức chung (1) trong đó $-X-R_1$ có công thức chung (4), xem WO2010/074052. Các ví dụ ưu tiên bao gồm các hợp chất sau từ 1 đến 12:



Theo một phương án khác, trong công thức chung (1), -X-R₁ có công thức chung (5) sau đây:



Trong công thức chung (5), X₂ là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy.

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5.

n tốt hơn là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

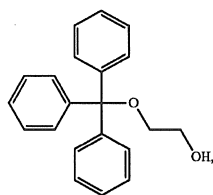
Y là nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino.

Khi Y là amino, X₂ là tốt hơn là nguyên tử oxy.

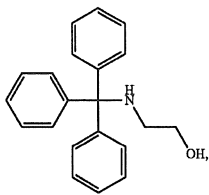
Trong công thức chung (5), R₄ có mặt khi X₂ là nguyên tử nitơ, và là nguyên tử hydro. R₄ không có mặt khi X₂ là nguyên tử oxy.

Để cụ thể hơn về hợp chất có công thức chung (1) trong đó -X-R₁ có công thức chung (5), xem WO2010/074052.

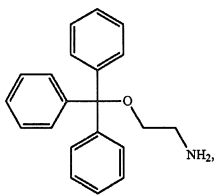
Các ví dụ ưu tiên bao gồm các hợp chất từ 13 đến 22 sau:



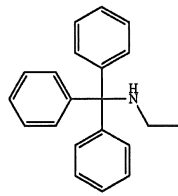
Hợp chất 13



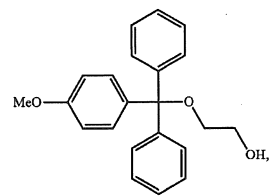
Hợp chất 14



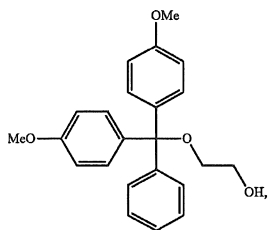
Hợp chất 15



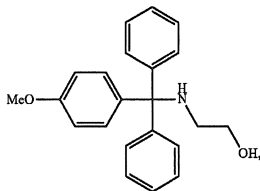
Hợp chất 16



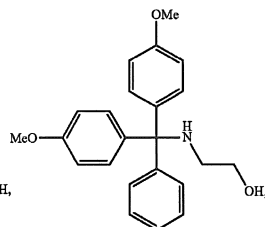
Hợp chất 17



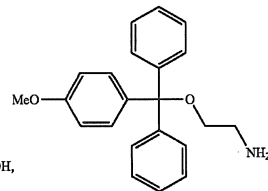
Hợp chất 18



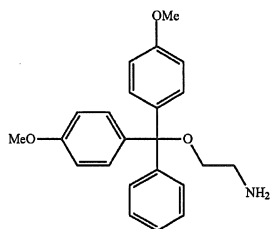
Hợp chất 19



Hợp chất 20

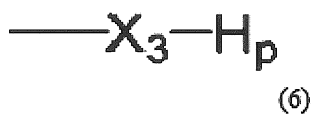


Hợp chất 21



Hợp chất 22

Theo một phương án khác, trong công thức chung (1), -X-R₁ có công thức chung (6) sau đây:

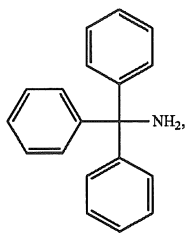


Trong công thức chung (6), X₃ là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử nitơ.

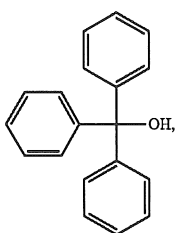
Trong công thức chung (6), p là số tương ứng với X₃.

Để cụ thể hơn về hợp chất có công thức chung (1) trong đó -X-R₁ có công thức chung (6), xem WO2010/074052.

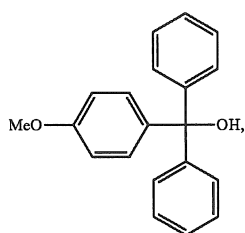
Các ví dụ ưu tiên bao gồm các hợp chất từ 23 đến 29 sau đây:



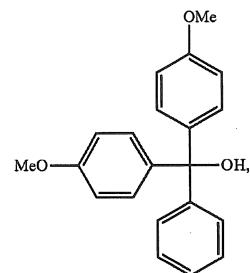
Hợp chất 23



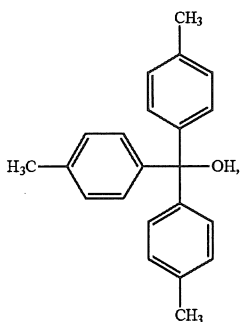
Hợp chất 24



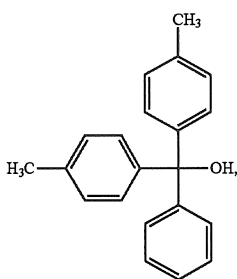
Hợp chất 25



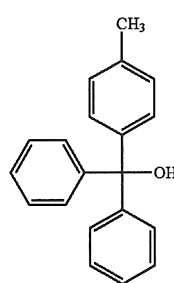
Hợp chất 26



Hợp chất 27



Hợp chất 28



Hợp chất 29

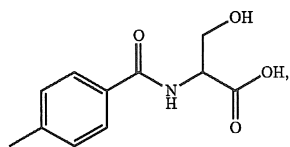
Trong công thức chung (2), R'_1 là nhóm thơm mà không được thể hoặc chứa phần tử thể; phần tử thể là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1-C_4 , nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1-C_4 , nguyên tử halogen, hoặc nhóm alkyl được halogen hóa C_1-C_4 ; và nhóm thơm là nhóm phenyl, nhóm naphtyl, hoặc nhóm biphenyl.

R'_2 là nguyên tử hydro, nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1-C_4 , hoặc nhóm alkyl axyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1-C_3 .

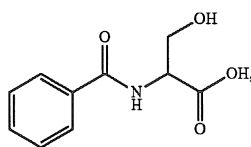
R'_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1-C_4 .

Để cụ thể hơn về hợp chất có công thức chung (2), xem WO2011/074643.

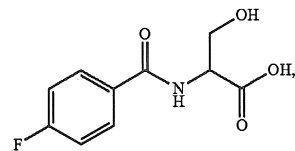
Các ví dụ ưu tiên bao gồm các hợp chất từ 30 đến 44 sau đây:



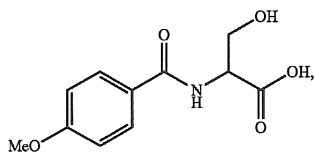
Hợp chất 30



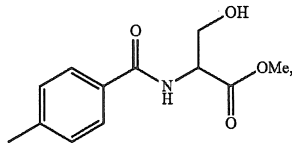
Hợp chất 31



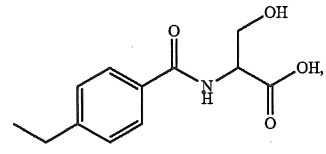
Hợp chất 32



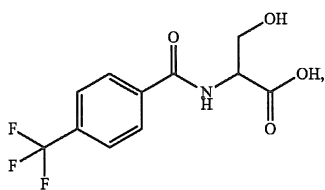
Hợp chất 33



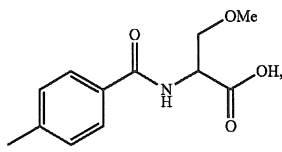
Hợp chất 34



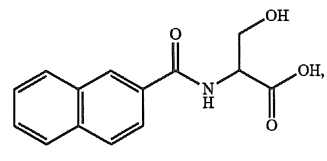
Hợp chất 35



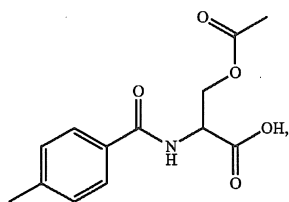
Hợp chất 36



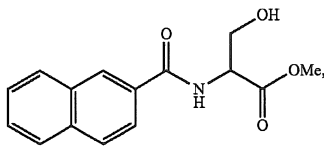
Hợp chất 37



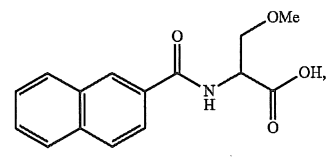
Hợp chất 38



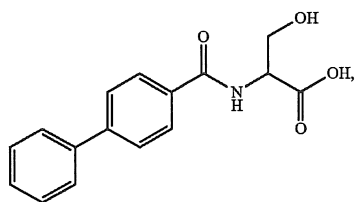
Hợp chất 39



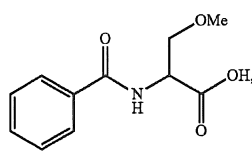
Hợp chất 40



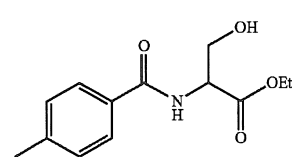
Hợp chất 41



Hợp chất 42



Hợp chất 43

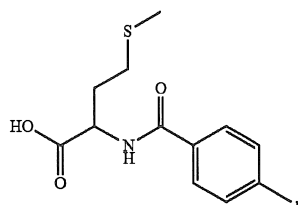


Hợp chất 44

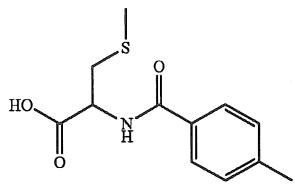
Trong công thức chung (3), R''_1 là $-SH$, $-SO_3H$, $-S-S-X_1$, $-S-X_2$, $-SO-X_3$, hoặc $-SO_2-X_4$, trong đó từ X_1 đến X_4 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydrocacbon béo C_1-C_8 . R''_2 là nhóm C_5-C_1 thơm mà có thể không được thế hoặc tùy ý chứa phần tử thế, và nhóm thơm tốt hơn là nhóm phenyl. n là số nguyên là 1 hoặc 2. Phần tử thế tốt hơn là nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy, hoặc nhóm phenyl.

Để cụ thể hơn về hợp chất có công thức chung (3), xem WO2010/058730.

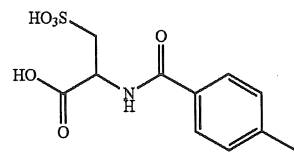
Các ví dụ ưu tiên bao gồm các hợp chất từ 45 đến 52 sau đây:



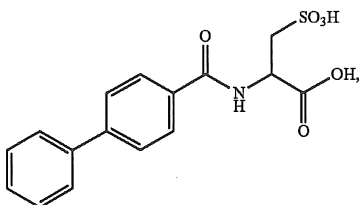
Hợp chất 45



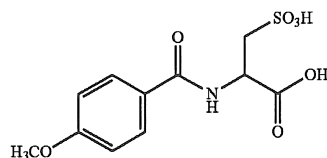
Hợp chất 46



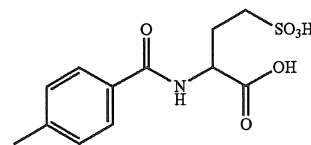
Hợp chất 47



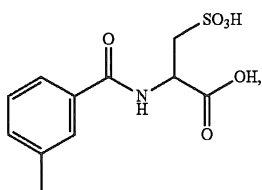
Hợp chất 48



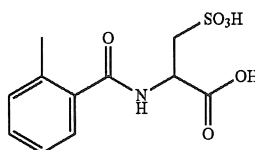
Hợp chất 49



Hợp chất 50

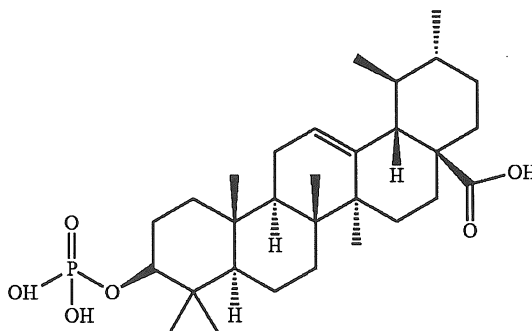


Hợp chất 51



Hợp chất 52

Phosphat este của axit ursolic có công thức sau. Cụ thể hơn, xem WO2006/132033:



Khi 4-alkyl resorxinol, hợp chất có công thức chung (1), (2), hoặc (3) sau đây, hoặc muối của nó được bào chế thành chế phẩm ngoài da dùng cho mục đích có tác dụng làm trắng da, trong số 4-alkyl resorxinol, hợp chất có công thức chung (1), (2), hoặc (3) sau đây, este phosphat của axit ursolic, và muối của chúng, chỉ một loại có thể được chứa hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được chứa.

Hàm lượng của 4-alkyl resorxinol, hoặc hợp chất có công thức chung (1), (2),

hoặc (3) sau đây, hoặc muối của chúng trong chế phẩm ngoài da tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% khối lượng, liên quan đến tổng lượng chế phẩm ngoài ra.

Phương pháp mà trong đó 4-alkyl resorxinol, hợp chất có công thức chung (1), (2), hoặc (3) sau đây, este phosphat của axit ursolic, hoặc muối của chúng được dùng kết hợp với rượu D-pantothenyl lên da dùng cho mục đích có tác dụng làm trắng da theo trường hợp nêu trên mà dịch chiết từ thực vật có hoạt tính ức chế tạo melanin và rượu D-pantothenyl được dùng cho da.

<Thử nghiệm 3: Xác nhận hiệu quả hiệp đồng dựa trên sự kết hợp của dịch chiết từ thực vật có hoạt tính ức chế tạo melanin hoặc hợp chất làm trắng da có mặt và rượu D-pantothenyl>

Để xác nhận hiệu quả hiệp đồng dựa trên sự kết hợp rượu D-pantothenyl và dịch chiết từ thực vật nêu trên có hoạt tính ức chế tạo melanin và để xác nhận hiệu quả hiệp đồng dựa trên sự kết hợp rượu D-pantothenyl và hợp chất làm trắng da, thử nghiệm được thực hiện theo cách tương tự với <thử nghiệm 1: thử nghiệm sự ức chế tạo melanin> và <thử nghiệm 2: thử nghiệm tăng sinh tế bào Keratinosit> nêu trên. Trong khi 0 mM hoặc 0 μ M rượu D-pantothenyl được sử dụng với việc đối chứng tương tự, rượu D-pantothenyl 1 mM trong <thử nghiệm 1> được thể bằng mỗi mẫu từ (1) đến (3) sau đây dùng để thử nghiệm.

Mẫu (1): rượu D-pantothenyl 1 mM

Mẫu (2): loại rượu D-pantothenyl 1% được chọn từ dịch chiết từ thực vật được liệt kê trong bảng 1 (các dịch chiết từ 1 đến 50), hoặc loại rượu D-pantothenyl 0,1 μ g/mL được chọn từ các hợp chất làm trắng da có mặt

Mẫu (3): sự kết hợp của mẫu (1) và mỗi mẫu (2)

Ngoài ra, 15 μ M và 150 μ M rượu D-pantothenyl trong <thử nghiệm 2> lần lượt được thể bằng các mẫu nêu trên từ (1) đến (3) để thử nghiệm. Các kết quả được thể hiện trong bảng 2. Lưu ý rằng lượng melanin (%) và tỷ lệ tăng sinh tế bào (%) trong bảng 2 là cả hai tỷ lệ để đối chứng, như được mô tả trong thử nghiệm 1 và thử nghiệm

2.

Như lưu ý, các hợp chất làm trắng da có mặt được sử dụng ở đây là "4-n-butyl resorxinol", "este phosphat của axit ursolic", các hợp chất nêu trên 1, 31, và 45.

Trong thử nghiệm của sáng chế, như hợp chất 1, 1-(triphenylmetyl) imidazol được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO2010/074052 và được sử dụng. Như hợp chất 31, N-benzoyl-L-serin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO2011/074643 và được sử dụng. Như hợp chất 45, N-(toluyl) methionin được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong WO2010/058730 và được sử dụng. <Tốc độ làm trắng da> được nêu dưới đây như nêu trên.

Bảng 1

Số.	Dịch chiết từ thực vật
1	Dịch chiết <i>Uncaria gambir</i>
2	Dịch chiết <i>Isodon japonicus</i>
3	Dịch chiết từ lá cây <i>Echinacea angustifolia</i>
4	Dịch chiết từ rễ cây <i>Lithospermum erythrorhizon</i>
5	Dịch chiết từ hoa <i>Carthamus tinctorius</i>
6	Dịch chiết từ quả <i>Persea gratissima</i>
7	Dịch chiết từ quả <i>Abelmoschus esculentus</i>
8	Dịch chiết từ quả <i>Actinidia chinensis</i>
9	Dịch chiết từ lá cây <i>Alpinia speciosa</i>
10	Dịch chiết <i>Saponaria officinalis</i>
11	Dịch chiết <i>Caprifoliaceae</i>
12	Dịch chiết từ trà xanh
13	Dịch chiết từ hạt <i>Benincasa cerifera</i>
14	Dịch chiết <i>Allium sativum</i>
15	Dịch chiết từ nước quả ép <i>Citrus aurantifolia</i>
16	Dịch chiết natto

- 17 Dịch chiết từ quả *Citrus aurantium dulcis*
- 18 Dịch chiết *Valeriana officinalis*
- 19 Dịch chiết *Cucumis sativus*
- 20 Dịch chiết *Prunus armeniaca*
- 21 Dịch chiết *Gardenia florida*
- 22 Dịch chiết từ quả *Citrus grandis*
- 23 Dịch chiết từ rễ cây *Arctium lappa*
- 24 Dịch chiết từ chè đen
- 25 Dịch chiết *Equisetum arvense*
- 26 Dịch chiết *Malva sylvestris*
- 27 Dịch chiết *Jujube*
- 28 Dịch chiết *Solanum lycopersicum*
- 29 Dịch chiết *Daucus carota sativa*
- 30 Dịch chiết *Hoelen*
- 31 Dịch chiết từ củ *Lilium candidum*
- 32 Dịch chiết *Litchi chinensis*
- 33 Dịch chiết từ lá cây *Lactuca scariola sativa*
- 34 Dịch chiết từ quả *Citrus medica limonum*
- 35 Dịch chiết từ sữa ong chúa
- 36 Dịch chiết *Pleurotus cornucopiae*
- 37 Dịch chiết *Algae*
- 38 Dịch chiết từ vỏ quả *Zanthoxylum bungeanum*
- 39 Dịch chiết *Coprinus comatus*
- 40 Dịch chiết từ vỏ cây *Salix alba*
- 41 dịch chiết horsetail
- 42 Dịch chiết từ lá cây *Ampelopsis grossedentata*
- 43 dịch chiết từ lá cây *Acer palmatum*
- 44 Dịch chiết từ thân cây *Opuntia streptacantha*

- 45 dịch chiết *Bidens pilosa*
 46 Dịch chiết từ nước quả ép *Prunus mume*
 47 Dịch chiết từ vỏ cây *Mallotus philippinensis*
 48 Dịch chiết từ gỗ *Salacia reticulata*
 49 Dịch chiết *Euphrasia officinalis*
 50 Dịch chiết từ mầm *Nelumbo nucifera*

Bảng 2

	Lượng melanin (%)			Tỷ lệ tăng sinh tế bào (%)		
	Mẫu (1)	Mẫu (2)	Mẫu (3)	Mẫu (1)	Mẫu (2)	Mẫu (3)
Dịch chiết từ thực vật 1	69,8	96,2	61,2	123,3	103,2	136,3
Dịch chiết từ thực vật 2	69,8	95,8	62,1	123,3	96,5	130,6
Dịch chiết từ thực vật 3	69,8	96,8	60,2	123,3	106,3	126,2
Dịch chiết từ thực vật 4	69,8	98,6	60,8	123,3	102,3	128,6
Dịch chiết từ thực vật 5	69,8	97,2	61,1	123,3	101,2	130,1
Dịch chiết từ thực vật 6	69,8	99,4	65,3	123,3	118,9	129,3
Dịch chiết từ thực vật 7	69,8	98,3	64,3	123,3	109,5	128,1
Dịch chiết từ thực vật 8	69,8	97,9	63,8	123,3	103,5	130,3
Dịch chiết từ thực vật 9	69,8	98,6	63,5	123,3	91,2	143,8
Dịch chiết từ thực vật 10	69,8	99,4	65,4	123,3	114,5	128,4
Dịch chiết từ thực vật 11	69,8	98,6	64,4	123,3	105,7	130,6
Dịch chiết từ thực vật 12	69,8	98,3	64,6	123,3	122,1	166,2
Dịch chiết từ thực vật 13	69,8	99,5	65,3	123,3	117,0	137,9
Dịch chiết từ thực vật 14	69,8	97,7	63,4	123,3	106,0	128,4
Dịch chiết từ thực vật 15	69,8	98,4	64,3	123,3	98,4	136,3
Dịch chiết từ thực vật 16	69,8	98,9	65,1	123,3	106,0	142,0
Dịch chiết từ thực vật 17	69,8	97,8	64,1	123,3	109,5	128,4

Dịch chiết từ thực vật 18	69,8	97,7	64,0	123,3	93,5	130,3
Dịch chiết từ thực vật 19	69,8	99,3	65,5	123,3	112,2	129,6
Dịch chiết từ thực vật 20	69,8	98,2	64,1	123,3	115,9	130,0
Dịch chiết từ thực vật 21	69,8	98,6	64,7	123,3	111,3	133,0
Dịch chiết từ thực vật 22	69,8	99,4	65,4	123,3	112,2	131,9
Dịch chiết từ thực vật 23	69,8	98,3	64,0	123,3	93,1	128,9
Dịch chiết từ thực vật 24	69,8	97,8	63,7	123,3	94,7	130,9
Dịch chiết từ thực vật 25	69,8	98,5	64,6	123,3	114,1	132,1
Dịch chiết từ thực vật 26	69,8	99,1	65,0	123,3	117,3	131,4
Dịch chiết từ thực vật 27	69,8	99,0	64,8	123,3	114,8	136,5
Dịch chiết từ thực vật 28	69,8	98,7	64,6	123,3	115,0	128,6
Dịch chiết từ thực vật 29	69,8	98,3	64,3	123,3	112,2	129,6
Dịch chiết từ thực vật 30	69,8	99,2	65,0	123,3	119,2	134,9
Dịch chiết từ thực vật 31	69,8	97,6	63,6	123,3	106,5	137,2
Dịch chiết từ thực vật 32	69,8	98,6	64,5	123,3	120,8	143,9
Dịch chiết từ thực vật 33	69,8	98,8	64,6	123,3	104,8	132,8
Dịch chiết từ thực vật 34	69,8	99,8	65,8	123,3	116,4	136,0
Dịch chiết từ thực vật 35	69,8	98,6	64,9	123,3	117,8	137,2
Dịch chiết từ thực vật 36	69,8	99,8	69,7	123,3	101,5	129,8
Dịch chiết từ thực vật 37	69,8	97,6	69,7	123,3	102,4	129,9
Dịch chiết từ thực vật 38	69,8	99,1	69,4	123,3	102,8	130,1
Dịch chiết từ thực vật 39	69,8	99,5	69,6	123,3	102,3	129,8
Dịch chiết từ thực vật 40	69,8	98,7	69,7	123,3	100,2	130,3
Dịch chiết từ thực vật 41	69,8	98,8	65,0	123,3	101,3	123,2
Dịch chiết từ thực vật 42	69,8	98,3	64,3	123,3	102,3	123,1
Dịch chiết từ thực vật 43	69,8	98,6	64,8	123,3	105,3	123,3
Dịch chiết từ thực vật 44	69,8	98,9	64,1	123,3	100,8	122,9
Dịch chiết từ thực vật 45	69,8	98,8	64,5	123,3	99,9	123,5

Dịch chiết từ thực vật 46	69,8	99,8	69,9	123,3	99,8	123,3
Dịch chiết từ thực vật 47	69,8	98,6	69,8	123,3	100,9	123,4
Dịch chiết từ thực vật 48	69,8	99,1	69,8	123,3	101,6	123,3
Dịch chiết từ thực vật 49	69,8	98,6	69,7	123,3	102,7	123,0
Dịch chiết từ thực vật 50	69,8	99,3	69,8	123,3	100,6	123,1
4-n-butyl resorxinol	69,8	93,2	59,4	123,3	120,3	140,7
Este phosphat của axit ursolic	69,8	98,4	61,0	123,3	118,6	139,8
Hợp chất 1	69,8	93,1	59,1	123,3	112,1	139,7
Hợp chất 31	69,8	94,6	60,1	123,3	118,7	139,8
Hợp chất 45	69,8	93,4	59,8	123,3	113,2	140,2

Được công nhận từ các kết quả nêu trên mà hiệu quả hiệp đồng của hoạt tính ức chế tạo melanin và hoạt động tăng sinh tế bào keratinosit thu được bằng cách dùng dịch chiết từ thực vật từ 1 đến 35, các hợp chất 1, 31, hoặc 45, 4-n-butyl resorxinol, hoặc este phosphat của axit ursolic, kết hợp với rượu D-pantothenyl. Cũng công nhận rằng hiệu quả hiệp đồng của hoạt động tăng sinh tế bào keratinosit thu được bằng cách dùng rượu D-pantothenyl và dịch chiết từ thực vật từ 36 đến 40 khi kết hợp và hiệu quả hiệp đồng của việc ức chế tạo melanin thu được bằng cách dùng rượu D-pantothenyl và dịch chiết từ thực vật từ 41 đến 45 khi kết hợp.

Tất cả nêu trên, khi hiệu quả hiệp đồng thu được đối với hoạt tính ức chế tạo melanin và hoạt động tăng sinh tế bào keratinosit, được xem xét rằng chức năng thúc đẩy xoay vòng, tức là, chức năng thúc đẩy tiết ra melanin, của rượu D-pantothenyl có thể được tăng cường hơn nữa, và tốc độ làm trắng da đối với da nhiễm sắc tố có thể được kỳ vọng để được gia tăng hơn nữa.

Trong quá trình điều chế mỹ phẩm làm trắng da có rượu D-pantothenyl được điều chế trong đó, các mỹ phẩm có thể chứa thành phần được sử dụng trong mỹ phẩm thông thường. Ngoài ra, các dạng liều của chúng không bị giới hạn theo cách bất kỳ. Dưới đây, các thành phần mà có thể được chứa trong mỹ phẩm làm trắng da khi được dùng

đến mỹ phẩm làm trắng da sẽ được mô tả.

Các ví dụ về các thành phần có tác dụng bao gồm các thành phần làm trắng da khác với rượu D-pantothenyl, các thành phần chống nếp nhăn, các thành phần chống viêm khác với rượu pantothenyl, và các dịch chiết được dẫn xuất từ thực vật và động vật, và tương tự. Khi rượu D-pantothenyl được sử dụng làm thành phần có hiệu quả, hai hoặc nhiều các thành phần có tác dụng có thể được chứa.

Các thành phần làm trắng da không bị giới hạn cụ thể miễn sao chúng thường được sử dụng dùng cho mỹ phẩm. Các ví dụ bao gồm 4-n-butyl resorxinol, glucosit của axit ascorbic, axit 3-O-ethyl ascorbic, axit tranexamic, arbutin, 1-triphenylmetylpiperidin, 1-triphenylmetylpyrolidin, 2-(triphenylmetyloxy)etanol, 2-(triphenylmetylamino)etanol, 2-(triphenylmetyloxy)etylamin, triphenylmetylamin, triphenylmetanol, triphenylmetan, và aminodiphenylmetan, axit N-(p-toluy)xysteic, axit N-(p-metoxylbenzoyl)xysteic, và các chất tương tự. Các thành phần làm trắng da khác bao gồm N-benzoyl-serin, N-(p-metylbenzoyl)serin, N-(p-etylbenzoyl)serin, N-(p-metoxylbenzoyl)serin, N-(p-flobenzoyl)serin, N-(p-triflometylbenzoyl)serin, N-(2-naphtoyl)serin, N-(4-phenylbenzoyl)serin, N-(p-metylbenzoyl)serin metyl este, N-(p-metylbenzoyl)serin etyl este, N-(2-naphtoyl)serin metyl este, N-benzoyl-O-metylserin, N-(p-metylbenzoyl)-O-metylserin, N-(p-metylbenzoyl)-O-axetyl serin, N-(2-naphtoyl)-O-metylserin, và các chất tương tự.

Các thành phần làm trắng da này có thể có bán sẵn trên thị trường hoặc cũng có thể thu được một cách tổng hợp.

Hàm lượng của các thành phần làm trắng da trong mỹ phẩm làm trắng da thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30 % khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 % khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng.

Các thành phần chống nếp nhăn không bị giới hạn cụ thể miễn sao chúng thường được sử dụng dùng cho mỹ phẩm. Các ví dụ bao gồm vitamin A hoặc dẫn xuất của chúng, retinol, retinal, axit retinoic, tretinoin, isotretinoin, tocopherol retinoat, retinol palmitat, retinol axetat, benzyl ursolat este, este phosphat của axit ursolic, benzyl

betulinat este, và este phosphat của axit benzilic. Hàm lượng của các thành phần chống nếp nhăn trong mỹ phẩm thường là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30 % khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 % khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng.

Các dịch chiết được dẫn xuất từ thực vật và động vật không bị giới hạn cụ thể miễn sao chúng được sử dụng thông thường đối với các dược phẩm, mỹ phẩm, thực phẩm, và tương tự. Các ví dụ về các dịch chiết được ưu tiên bao gồm dịch chiết *Akebia quinata*, dịch chiết từ cành cây, dịch chiết *Thujaopsis dolabrata*, dịch chiết *Asparagus officinalis*, dịch chiết từ quả *Persea gratissima*, dịch chiết từ lá cây *Hydrangea serrata*, dịch chiết từ hạt *Prunus amygdalus dulcis*, dịch chiết *Arnica*, dịch chiết *Aloe*, dịch chiết *Aronia*, dịch chiết *Prunus armeniaca*, dịch chiết *Ginkgo biloba*, dịch chiết *Indian kino*, dịch chiết từ quả *Foeniculum vulgare*, dịch chiết *Aralia cordata*, dịch chiết từ quả *Rosa multiflora*, dịch chiết *Acanthopanax senticosus*, dịch chiết *Isodonis japonicus*, dịch chiết từ rễ cây *Scutellaria*, dịch chiết *Phellodendron amurense*, dịch chiết *Coptis*, dịch chiết *Panax ginseng*, dịch chiết *Hypericum erectum*, dịch chiết *Lamium album*, dịch chiết từ quả *Citrus aurantium dulcis*, dịch chiết *Pyracantha fortuneana*, dịch chiết từ rễ cây *Pueraria lobata*, dịch chiết *Chamomilla*, dịch chiết *Daucus carota sativa*, dịch chiết *Artemisia capillaris*, dịch chiết *Hemerocallis fulva*, dịch chiết từ quả *Actinidia chinensis*, dịch chiết *Cucumis sativus*, dịch chiết *Psidium guajava*, dịch chiết từ rễ cây *Sophora*, dịch chiết *Gardenia florida*, dịch chiết từ lá cây *Sasa veitchii*, dịch chiết *Sophora flavescens*, dịch chiết *Juglans*, dịch chiết từ quả *Citrus grandis*, dịch chiết từ gạo đen, dịch chiết *Chlorella vulgaris*, dịch chiết *Morus alba*, dịch chiết từ thân cây *Mucuna birdwoodiana*, dịch chiết từ lá cây *Alpinia speciosa*, dịch chiết *Gentiana lutea*, dịch chiết *Geranium thunbergii*, dịch chiết từ chè đen, dịch chiết từ rễ cây *Arctium lappa*, dịch chiết *Oryza sativa*, dịch chiết *Rice ferment*, dịch chiết men *Rice bran*, dầu mầm *Oryza sativa*, dịch chiết từ việt quất *Vaccinium*, dịch chiết *Salvia sclarea*, dịch chiết *Saponaria officinalis*, dịch chiết *Sasa*, dịch chiết từ quả *Crataegus cuneata*, dịch chiết từ quả *Coriandrum sativum*, dịch chiết *Zanthoxylum piperitum*, dịch chiết *Lentinus edodes*, dịch chiết từ rễ cây *Rehmannia*, dịch chiết từ rễ cây

Lithospermum erythrorhizon, dịch chiết *Perilla*, dịch chiết *Tilia japonica*, dịch chiết từ hoa *Spiraea ulmaria*, *albiflora* dịch chiết *Paeonia*, dịch chiết từ rễ cây *Zingiber officinale*, *Acorus calamus* dịch chiết từ rễ cây, dịch chiết *Betula alba*, dịch chiết *Equisetum arvense*, dịch chiết *Stevia rebaudiana*, sản phẩm được lên men *Stevia*, dịch chiết *Hedera helix*, dịch chiết *Crataegus oxyacantha*, dịch chiết *Sambucus nigra*, dịch chiết *Achillea millefolium*, dịch chiết *Mentha piperita*, dịch chiết *Salvia officinalis*, dịch chiết *Malva sylvestris*, dịch chiết *Cnidium officinale*, dịch chiết *Swertia japonica*, dịch chiết từ rễ cây *Morus alba*, dịch chiết *Rheum*, dịch chiết *Glycine soja*, dịch chiết *Jujube*, dịch chiết *Thymus vulgaris*, dịch chiết *Taraxacum*, dịch chiết từ trà, dịch chiết từ hoa *Eugenia caryophyllus*, dịch chiết *Rutaceae*, dịch chiết từ trà ngọt, dịch chiết *Capsicum annum*, dịch chiết *Angelica acutiloba*, dịch chiết *Calendula officinalis*, dịch chiết *Prunus persica*, dịch chiết *Citrus aurantium*, dịch chiết *Houttuynia cordata*, dịch chiết *Solanum lycopersicum*, dịch chiết natto, dịch chiết *Daucus carota sativa*, dịch chiết *Allium sativum*, dịch chiết từ quả *Rosa canina*, dịch chiết từ hoa *Hibiscus sabdariffa*, dịch chiết *Ophiopogon japonicus*, dịch chiết *Nelumbo nucifera*, dịch chiết *Carum petroselinum*, dịch chiết từ gỗ bulô, dịch chiết *Hamamelis virginiana*, dịch chiết *Isodon japonicus*, dịch chiết *Cupressaceae*, dịch chiết *Eriobotrya japonica*, dịch chiết *Tussilago farfara*, dịch chiết từ mầm butterbur, dịch chiết *Hoelen*, dịch chiết từ rễ cây *Ruscus aculeatus*, dịch chiết từ quả *Vitis vinifera*, dịch chiết từ hạt *Vitis vinifera*, dịch chiết *Luffa cylindrica*, dịch chiết từ hoa *Carthamus tinctorius*, dịch chiết *Mentha piperita*, dịch chiết từ hoa *Tilia platyphyllos*, dịch chiết từ rễ cây *Paeonia suffruticosa*, dịch chiết *Humulus lupulus*, dịch chiết từ nón *Pinus sylvestris*, dịch chiết từ lá cây *Origanum majorana*, dịch chiết *Aesculus hippocastanum*, dịch chiết *Lysichiton*, dịch chiết từ vỏ quả *Sapindus mukorossi*, dịch chiết *Melissa officinalis*, dịch chiết *Spermatochneaceae*, dịch chiết *Prunus persica*, dịch chiết từ hoa *Centaurea cyanus*, dịch chiết *Eucalyptus globulus*, dịch chiết *Saxifraga sarmentosa*, dịch chiết từ quả *Citrus junos*, dịch chiết từ củ *Lilium candidum*, dịch chiết từ hạt coix, dịch chiết *Artemisia*, dịch chiết *Lavandula angustifolia*, dịch chiết từ trà xanh, dịch chiết từ quả *Pyrus malus*, dịch chiết từ trà rooibos, dịch chiết *Litchi chinensis*, dịch chiết từ lá cây

Lactuca scariola sativa, dịch chiết từ quả *Citrus medica limonum*, dịch chiết *Forsythia*, dịch chiết *Astragalus sinicus*, dịch chiết từ hoa, dịch chiết *Rosmarinus officinalis*, dịch chiết từ hoa *Anthemis nobilis*, dịch chiết từ sữa ong chúa, và dịch chiết từ rễ cây *Sanguisorba officinalis*.

Hàm lượng của các dịch chiết được dẫn xuất từ thực vật và động vật trong mỹ phẩm thường là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30 % khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 % khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng.

Các ví dụ về các thành phần chống viêm bao gồm Kurarinon, glabridin, axit glyxyrhizic và axit glyxyrhetinic và các thành phần tương tự, và tốt hơn là, axit glyxyrhizic và muối của chúng, axit glyxyrhetinic alkyl và muối của chúng, cũng như axit glyxyrhetinic và muối của chúng.

Hàm lượng của các thành phần chống viêm trong mỹ phẩm thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30 % khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 % khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng.

Các ví dụ về các thành phần có dầu bao gồm dầu có cực, dầu hydrocacbon bay hơi, và các thành phần tương tự.

Các ví dụ về dầu có cực bao gồm, như các dầu este tổng hợp, isopropyl myristat, xetyl octanoat, octyldodexyl myristat, isopropyl palmitat, butyl stearat, hexyl laurat, myristyl myristat, dexyl oleat, hexyl dexyl dimetyl-octanoat, xetyl lactat, myristyl lactat, lanolin axetat, isoxetyl stearat, isoxetyl isostearat, cholesteryl 12-hydroxystearat, etylen glycol di-2-etylhexylat, este của axit dipentaerythritol, N-alkyl glycol monoisostearat, neopentyl glycol dicaprat, diisostearyl malat, glyxerin di-2-heptylundexanoat, trimetylol propan tri-2-etylhexylat, trimetylolpropan triisostearat, pentan erythritol tetra-2-etylhexylat, glyxerin tri-2-etylhexylat, và trimetylolpropan triisostearat.

Các ví dụ bổ sung bao gồm xetyl 2-etylhexanoat, 2-etylhexyl palmitat, glyxerin trimyristat, glyxerit tri-2-heptylundexanoat, este metyl của axoit béo của dầu thầu dầu, dầu oliat, rượu cetostearyl, axeton glyxerit, 2-heptylundexyl palmitat, diisobutyl adipat,

2-octyldodexyl N-lauroyl-L-glutamat este, di-2-heptylundexyl adipat, etyl laurat, di-2-etylhexyl sebacat, 2-hexyldexyl myristat, 2-hexyldexyl palmitat, 2-hexyldexyl adipat, diisopropyl sebacat, 2-etylhexyl succinat, etyl axetat, butyl axetat, amyl axetat, trietyl xitrat, octyl metoxyxinamat, và các chất tương tự.

Các ví dụ về các dầu tự nhiên bao gồm dầu lê tàu, dầu hoa trà, dầu rùa, dầu hạt mắc ca, dầu ngô, dầu chôn, dầu liu, dầu hạt cải, dầu lòng đỏ trứng, dầu mè, dầu mơ, dầu từ mầm lúa mỳ, dầu trà, dầu thầu dầu, dầu lanh, dầu hoa rum, dầu hạt bông, dầu hạt bông, dầu đậu nành, dầu lạc, dầu hạt chè, dầu kaya, dầu cám gạo, dầu tung của Trung Quốc, Dầu tung của Nhật Bản, dầu jojoba, dầu mầm, triglyxerol, glyxerin trioctanoat, glyxerin triisopalmitat, và các loại dầu tương tự.

Các ví dụ về dầu hydrocacbon bay hơi bao gồm isododexan, isohexadexan, và các loại dầu tương tự.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt bao gồm các chất hoạt động bề mặt anionic như xà bông axit béo (natri laurat, natri palmitat, v.v.), kali laurylsulfat, và trietanolamin alkylsulfat ete, và các chất hoạt động bề mặt cationic như stearyl trimetyl amoni clorua, benzalkonium clorua, và lauryl amin oxit;

các chất hoạt động bề mặt amphoteric như các chất hoạt động bề mặt dựa trên betain (alkyl betain, amido betain, sulfobetain, v.v.), các chất hoạt động bề mặt amphoteric dựa trên imidazolin (muối 2-cocoyl-2-imidazolinium hydroxit-1-carboxyetyloxy dinatri v.v.), và axyl metyl taurin; và

các chất hoạt động bề mặt không ion như các este của axit béo sorbitan (sorbitan monostearat, sorbitan sesquioleat, v.v.), các axit béo glyxerin (glyxerin monostearat v.v.), các este của axit béo propylen glycol (propylen glycol monostearat v.v.), các dẫn xuất dầu thầu dầu được hydro hóa, glyxerin alkyl ete, các este của axit béo sorbitan POE (sorbitan monooleat POE, polyoxyetylen sorbitan monostearat, v.v.), Các este của axit béo sorbitol POE (Sorbit monolaurat POE v.v.), các este của axit béo glyxerin POE (glyxerin monoisostearat POE, v.v.), các este của axit béo POE (polyetylen glycol monooleat, distearat POE, v.v.), alkyl ete POE (octyldodexyl ete POE2 v.v.), alkylphenyl ete POE (nonylphenyl ete POE v.v.), ete loại pluronic, alkyl

ete POE/POP (decyltetradexyl ete POE/POP2 v.v.), ete tetronic , dầu thầu dầu POE /các dẫn xuất dầu thầu dầu được hydro hóa (dầu thầu dầu POE, dầu thầu dầu được hydro hóa POE, v.v.), este của axit béo sucroza, và alkyl glucosit

Các ví dụ về các rượu polyhydric bao gồm polyetylen glycol, glyxerin, 1,3-butylen glycol, erythritol, sorbitol, xylitol, maltitol, propylen glycol, dipropylen glycol, diglyxerin, isopren glycol, 1,2-pentandiol, 2,4-hexylen glycol, 1,2-hexandiol, 1,2-octanediol, và các rượu tương tự.

Các ví dụ về các chất làm đầy bao gồm guar gum, hạt mộc qua, carrageenan, galactan, gum arabic, pectin, manan, tinh bột, xantan gum, curdlan, metyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, metyl hydroxypropyl xenluloza, chondroitin sulfat, dermatan sulfat, glycogen, natri heparan sulfat, axit hyaluronic, natri hyaluronat, tragacanth, keratan sulfat, chondroitin, mucoitin sulfat, hydroxyetyl guar gum, carboxymetyl guar gum, dextran, keratosulfat sulfat, locust bean gum, sucxinoglucan, axit charonic, chitin, chitosan, carboxymetyl chitin, thạch trắng, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, carboxyvinyl polyme, carboxyvinyl polyme được biến đổi alkyl, natri polyacrylat, polyetylen glycol, và bentonit.

Các ví dụ về bột bao gồm bột mà có thể được xử lý bề mặt, như mica, đá tan, kaolin, mica tổng hợp, canxi cacbonat, magiê cacbonat, silicic anhydrit (silica), nhôm oxit, và bari sulfat; chất màu vô cơ mà có thể được xử lý bề mặt, như oxit sắt đỏ, oxit sắt vàng, oxit sắt đen, coban oxit, ultramarin, sắt xanh, titan oxit, và kẽm oxit; các chất từ hạt trai mà có thể được xử lý bề mặt như mica titan, guanin dạng vảy, và bitmut oxyclorea; các thuốc nhuộm hữu cơ mà có thể là màu đỏ tía, như màu đỏ số 202, màu đỏ số 228, màu đỏ số 226, màu vàng số 4, màu xanh lam số 404, màu vàng số 5, màu đỏ số 505, màu đỏ số 230, màu đỏ số 223, màu cam số 201, màu đỏ số 213, màu vàng số 204, màu vàng số 203, màu xanh lam số 1, màu xanh lá cây số 201, màu tía số 201, và màu đỏ số 204; và các bột hữu cơ như bột polyetylen, metyl polymetacrylat, bột nylon, và chất đàn hồi organopolysiloxan.

Các ví dụ về các chất hấp thụ tia cực tím bao gồm chất hấp thụ tia cực tím dựa trên axit para-aminobenzoic, chất hấp thụ tia cực tím dựa trên axit anthranilic, chất hấp

thụ tia cực tím dựa trên axit salicylic, chất hấp thụ tia cực tím dựa trên axit xianic, chất hấp thụ tia cực tím benzophenon, chất hấp thụ tia cực tím dựa trên đường, và chất hấp thụ tia cực tím như 2-(2'-hydroxy-5'-t-octylphenyl)benzotriazol và 4-metoxi-4'-t-butylidibenzoyl metan.

Mỹ phẩm làm trắng da, mà không theo phương pháp sản xuất do đó không bị giới hạn cụ thể, có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp đã biết, theo dạng liều được dùng mỹ phẩm làm trắng da. Dạng liều, như được dùng mỹ phẩm làm trắng da, có thể được dùng bất kỳ dạng liều nước thơm, dạng liều nhũ tương, dạng liều tinh chất, dạng liều kem, và dạng liều chứa tinh bột mà đã biết thông thường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả trong cụ thể hơn bằng cách viện dẫn đến các ví dụ thử nghiệm cụ thể, nhưng sáng chế không chỉ bị giới hạn đến các khía cạnh sau.

<Các ví dụ từ 1 đến 4>

Mỹ phẩm làm trắng da 1 đến 4 có công thức như được thể hiện trong các bảng từ 3 đến 6 sau đây được thực hiện.

Bảng 3: Ví dụ 1 (nước thơm)

(các phần theo khối lượng)		
(A)	rượu D-pantothenyl	1,0
	glycerin	5,0
	propylen glycol	4,0
	dịch chiết <i>Artemisia</i>	0,1
	dịch chiết từ lá cây <i>Origanum majorana</i>	0,1
	nước tinh khiết	cân bằng
(B)	sorbitan monolaurat este POE(20)	1,5
	lauryl ete POE(20)	0,5
	etanol	10,0
	perfum	0,1
Tổng cộng		100,0

(Phương pháp điều chế) các thành phần (A) được kết hợp và được hòa tan tại nhiệt độ phòng. Các thành phần (B) cũng được hòa tan tại nhiệt độ phòng, được bổ sung vào chế phẩm (A), và được hòa tan, thu được mỹ phẩm làm trắng da 1.

Bảng 4: Ví dụ 2 (nhũ tương)

(các phần theo khối lượng)		
(A)	dầu thầu dầu được hydro hóa POE(20)	1,5
	monoglyxerit của axit béo dầu dừa	1,0
	triglyxerit của axit béo oleic	7,5
(B)	rượu D-pantothenyl	1,0
	glyxerin	2,5
	dịch chiết <i>Artemisia</i>	0,1
	dịch chiết từ lá cây <i>Origanum majorana</i>	0,1
	nước tinh khiết	cân bằng
(C)	mùi thơm	0,2
Tổng cộng		100,0

(Phương pháp điều chế) các thành phần (A) được kết hợp và được trộn/được gia nhiệt đến 70°C. Các thành phần (B) được kết hợp và được trộn/được gia nhiệt đến 70°C, chế phẩm (A) được bổ sung vào đó và được tạo nhũ tương hóa, và (C) được bổ sung dưới điều kiện làm mát, thu được mỹ phẩm làm trắng da 2.

Bảng 5: Ví dụ 3 (kem dưỡng da tay)

(các phần theo khối lượng)		
(A)	mỡ khoáng	18,0
	xetanol	8,0
	oleyl ete POE(20)	1,4
	sorbitan monostearat	0,8
(B)	ruợu D-pantothenyl	1,0
	chất bảo quản	0,3
	dịch chiết <i>Artemisia</i>	0,1
	dịch chiết từ lá cây <i>Origanum majorana</i>	0,1
	nước tinh khiết	cân bằng
(C)	mùi thơm	0,2
Tổng cộng		100,0

(Phương pháp điều chế) mỹ phẩm làm trắng da 3 thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 2.

Bảng 6: Ví dụ 4 (kem)

(các phần theo khối lượng)		
(A)	POE(30) xetyl ete	2,0
	glyxerin monostearat	10,0
	parafin lỏng	10,0
	mỡ khoáng	4,0
	xetanol	5,0
	chất bảo quản	0,2
(B)	ruợu D-pantothenyl	1,0
	propylen glycol	10,0
	dịch chiết <i>Artemisia</i>	0,1
	dịch chiết từ lá cây <i>Origanum majorana</i>	0,1
	nước tinh khiết	cân bằng
Tổng cộng		100,0

(Phương pháp điều chế) các thành phần (A) được kết hợp và được gia nhiệt đến 80°C. Các thành phần (B) được kết hợp và được gia nhiệt đến 80°C. Hỗn hợp (B) được bổ sung vào hỗn hợp (A) dưới điều kiện khuấy, được tạo nhũ tương hóa dưới điều kiện khuấy, và sau đó được làm mát, thu được mỹ phẩm làm trắng da 4.

<Đánh giá việc làm trắng da>

Mỹ phẩm so sánh từ 1 đến 3 được tạo ra theo cách tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1 ngoại trừ "rượu D-pantothenyl" trong Ví dụ 1 được thế bằng "nước", được thế bằng thành phần làm trắng da có mặt, "2-hydroxy-2'-hydroxy-5,5'-dipropyl-1,1'-biphenyl", có nồng độ chế phẩm là 1%, và được thế bằng "disodium adenosin monophosphat" có nồng độ chế phẩm là 2%, lần lượt dùng cho mỹ phẩm so sánh từ 1 đến 3. Mỹ phẩm làm trắng da 1 và mỹ phẩm so sánh từ 1 đến 3 được đánh giá đối với hoạt tính ức chế màu da theo phương pháp sau đây.

Tổng cộng bốn vị trí 1,5 cm × 1,5 cm được tạo ra bên trong cánh tay trên của người tình nguyện tham gia. Các vị trí được tạo ra được xử lý liều erythema nhỏ nhất (1MED) của chiếu xạ tia cực tím mỗi ngày một lần, ba lần trong khoảng ba ngày liên tục. Mỹ phẩm làm trắng da 1 và mỹ phẩm so sánh từ 1 đến 3 được dùng với 50 µL hai lần mỗi ngày trong khoảng 21 ngày liên tục sau khi hoàn thành chiếu xạ tia cực tím trong ngày 1 thử nghiệm (sau khi hoàn thành chiếu xạ thứ nhất). Hai mươi bốn giờ sau khi hoàn thành việc sử dụng trong ngày 21, mỗi vị trí thử nghiệm được đo độ sáng của da (trị số L*) bằng dụng cụ đo độ khác màu (CR-300, Konica Minolta Inc.), và hiệu số giữa trị số L* của vị trí được dùng mỹ phẩm so sánh 1 (mẫu đối chứng) và trị số L* của vị trí được dùng mỹ phẩm làm trắng da 1 hoặc mỹ phẩm so sánh 2 hoặc 3 được tính (trị số $\Delta L^* = \text{trị số } L^* \text{ của vị trí được dùng mỹ phẩm làm trắng da 1 (hoặc mỹ phẩm so sánh 2 hoặc 3)} - \text{trị số } L^* \text{ của vị trí được dùng mỹ phẩm so sánh 1}$). Mức độ màu da càng sáng, thì trị số L* càng nhỏ. Do đó, có thể xác định là trị số ΔL^* càng lớn, thì màu da được cải thiện càng nhiều. Trị số ΔL^* được tính là 0,4 hoặc lớn hơn được xác định là A, và nhỏ hơn 0,4 là B. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7

	Nồng độ chế phẩm (% khối lượng)	Trị số L*	Trị số ΔL^*	Xác định
Mỹ phẩm làm trắng da 1	1%	63,92	0,40	A
Mỹ phẩm so sánh 2	1%	63,82	0,30	B
Mỹ phẩm so sánh 3	2%	63,85	0,33	B
Mỹ phẩm so sánh 1 (mẫu đối chứng)	-	63,52	-	-

Theo các kết quả trong bảng 7, mỹ phẩm làm trắng da 1 của sáng chế có hoạt tính ức chế màu da mạnh, so với mỹ phẩm so sánh 2 và mỹ phẩm so sánh 3, và điều này thể hiện rằng mỹ phẩm làm trắng da 1 theo sáng chế có tác dụng làm trắng da ưu việt (tác dụng cải thiện màu da). Đây là tác dụng làm trắng da nhờ chất ức chế tạo melanin (rượu D-pantothenyl) được chứa trong mỹ phẩm làm trắng da 1 của sáng chế. Cũng đánh giá rằng do chất ức chế tạo melanin của sáng chế cũng có hoạt động tăng sinh tế bào keratinosit ngoài hoạt tính ức chế tạo melanin, có thể thu được tác dụng làm trắng da cao hơn so với các chất làm trắng da sẵn có.

<Các ví dụ tham chiếu từ 1 đến 64 (mỹ phẩm làm trắng da từ 5 đến 68)>

Mỹ phẩm làm trắng da 5 được điều chế như được thể hiện trong bảng 8 sau đây được tiến hành. Ngoài ra, mỹ phẩm làm trắng da từ 5 đến 55 còn chứa trong dịch chiết từ thực của vật chế phẩm (A) được thể hiện trong bảng 1 ở nồng độ là 1,0% khối lượng liên quan đến tổng lượng mỹ phẩm được điều chế. Ngoài ra, dịch chiết từ thực vật được thể bằng "4-n-butyl resorxinol", "este phosphat của axit ursolic", "2-hydroxy-2'-hydroxy-5,5'-dipropyl-1,1'-biphenyl", "dinatri adenosin monophosphat", các hợp chất nêu trên 1, 2, 13, 30, 31, 33, 45, 47, hoặc 49, để điều chế mỹ phẩm làm trắng da 56 to 68. Các nồng độ của "4-n-butyl resorxinol", "este phosphat của axit

ursolic", hợp chất 1, 2, 13, 30, 31, 33, 45, 47, và 49 là 0,1% khối lượng liên quan đến tổng lượng của mỹ phẩm, và các nồng độ của

"2-hydroxy-2'-hydroxy-5,5'-dipropyl-1,1'-biphenyl", và "dinatri adenosin monophosphat" là 1,0% khối lượng liên quan đến tổng lượng của mỹ phẩm.

Như lưu ý, trong thử nghiệm của sáng chế, 1-(triphenylmetyl)piperidin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO2010/074052 và được sử dụng cho hợp chất 2, và 2-(triphenylmetyloxy)etanol được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong cùng tài liệu kỹ thuật và được sử dụng cho hợp chất 13. N-(p-metylbenzoyl)-L-serin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO2011/074643 và được sử dụng cho hợp chất 30, và N-(p-metoxibenzoil)-L-serin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong cùng tài liệu kỹ thuật và được sử dụng cho hợp chất 33. Axit N-(toluyl)xysteic được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO2010/058730 và được sử dụng cho hợp chất 47, và Axit N-(4-metoxibenzoil)-L-xysteic được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong cùng tài liệu kỹ thuật và được sử dụng cho hợp chất 49. Các hợp chất 1, 31, và 45 là tương tự như các hợp chất được nêu trên <Thử nghiệm 3>.

Bất kỳ trong số mỹ phẩm làm trắng da từ 5 đến 68 thu được bằng phương pháp điều chế tương tự làm mỹ phẩm 1, mà trong đó các thành phần (A) được kết hợp và được hòa tan tại nhiệt độ phòng, và các thành phần (B) được hòa tan tại nhiệt độ phòng, được bổ sung vào chế phẩm (A), và được hòa tan.

Bảng 8: Mỹ phẩm làm trắng da 5 (nước thơm)

(các phần theo khối lượng)		
(A)	rượu D-pantothenyl	1,0
	glyxerin	5,0
	propylen glycol	4,0
	nước tinh khiết	cân bằng
(B)	sorbitan monolaurat este POE(20)	1,5
	lauryl ete POE(20)	0,5

	etanol	10,0
	mùi thơm	0,1
Tổng cộng		100,0

<Đánh giá tốc độ làm trắng da>

Mỹ phẩm làm trắng da từ 5 đến 68 nêu trên được đánh giá đối với tốc độ làm trắng da theo phương pháp sau đây. Mỹ phẩm so sánh 4 được điều chế theo cách tương tự làm mỹ phẩm 5 loại trừ rượu D-pantothenyl được bào chế thành mỹ phẩm 5 được thể bằng nước.

Tổng cộng tám vị trí $1,0\text{ cm} \times 1,0\text{ cm}$ được tạo ra bên trong cánh tay phải và cánh tay trái của người tình nguyện tham gia. Các vị trí được tạo ra được xử lý liệu erythema nhỏ nhất (1MED) của chiếu xạ tia cực tím mỗi ngày một lần, ba lần trong khoảng ba ngày liên tục. Mỹ phẩm làm trắng da từ 5 đến 68 và mỹ phẩm so sánh 4 được dùng với $50\text{ }\mu\text{L}$ hai lần mỗi ngày trong khoảng 21 ngày liên tục sau khi hoàn thành chiếu xạ tia cực tím trong ngày 1 thử nghiệm (sau khi hoàn thành chiếu xạ thứ nhất). Hai mươi bốn giờ sau khi hoàn thành việc sử dụng mỗi ngày thứ hai, mỗi vị trí thử nghiệm được đo đối với độ sáng của da (trị số L^*) bằng dụng cụ đo độ khác màu (CR-300, Konica Minolta Inc.), và hiệu số giữa trị số L^* của vị trí được dùng mỹ phẩm so sánh 4 và trị số L^* của vị trí được dùng mỹ phẩm làm trắng da từ 5 đến 68 được tính (trị số $\Delta L^* = \text{trị số } L^* \text{ của vị trí được dùng mỹ phẩm làm trắng da 5 (hoặc mỹ phẩm làm trắng da từ 6 đến 68)} - \text{trị số } L^* \text{ của vị trí được dùng mỹ phẩm so sánh 4}$). Mức độ màu da càng sáng, thì trị số L^* càng nhỏ. Do đó, có thể xác định là trị số ΔL^* càng lớn, thì màu da được cải thiện càng nhiều. Số ngày dùng để trị số ΔL^* được tính thành 0,4 và trị số ΔL^* được đo/được tính 24 giờ sau khi hoàn thành việc sử dụng trong ngày 21 được thể hiện trong bảng từ 9 đến 19.

Ngoài ra, mỗi mỹ phẩm từ 6' đến 68' được điều chế theo cách tương tự làm mỹ phẩm 5 loại trừ rượu D-pantothenyl được bào chế thành các mỹ phẩm từ 6 đến 68 được thể bằng nước, để tính trị số ΔL^* và số ngày dùng cho trị số ΔL^* trở thành 0,4 đối với các mỹ phẩm từ 6 đến 68 không chứa thành phần làm trắng da rượu D

pantothenyl, tức là, chỉ chứa bất kỳ dịch chiết từ thực vật nêu trên hoặc hợp chất làm trắng da có mặt làm thành phần làm trắng da. Sau đó, theo cách tương tự như <đánh giá tốc độ làm trắng da> được nêu trên, mỹ phẩm so sánh 4 được sử dụng với mẫu đối chứng, và số ngày dùng cho trị số ΔL^* trở thành 0,4 cũng như trị số L^* và trị số ΔL^* được đo 24 giờ sau khi hoàn thành việc sử dụng trong ngày 21 thu được. Trị số ΔL^* được đo/được tính 24 giờ sau khi hoàn thành việc sử dụng trong ngày 21 được thể hiện là "trị số ΔL^* đối với không phải rượu D-pantothenyl" trong bảng từ 9 đến 19. Số ngày dùng cho trị số ΔL^* trở thành 0,4 lớn hơn 21 ngày trong mỗi trường hợp.

Bảng 9

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* Không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,41	21	-
6	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 1	0,44	18	0,10
7	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 2	0,43	19	0,08
8	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 3	0,44	18	0,11
9	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 4	0,44	19	0,12
10	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 5	0,43	20	0,11
11	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 6	0,42	20	0,08
Mỹ phẩm so sánh 4 (mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 10

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,40	21	-
12	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 7	0,41	20	0,07
13	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 8	0,41	20	0,07
14	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 9	0,41	20	0,08
15	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 10	0,41	20	0,09
16	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 11	0,41	20	0,08
17	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 12	0,41	20	0,10
Mỹ phẩm so sánh 4 (Mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 11

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,40	21	-
18	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 13	0,41	20	0,08
19	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 14	0,41	20	0,08
20	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 15	0,41	20	0,07
21	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 16	0,41	20	0,08
22	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 17	0,41	20	0,08
23	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 18	0,41	20	0,07
Chế phẩm so sánh 4 (mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 12

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,41	21	-
24	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 19	0,42	20	0,09
25	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 20	0,42	20	0,07
26	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 21	0,42	20	0,08
27	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 22	0,42	20	0,08
28	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 23	0,42	20	0,09
29	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 24	0,42	20	0,07
Chế phẩm so sánh 4 (mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 13

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,40	21	-
30	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 25	0,41	20	0,08
31	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 26	0,41	20	0,09
32	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 27	0,41	20	0,07
33	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 28	0,41	20	0,08
34	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 29	0,41	20	0,09
35	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 30	0,41	20	0,07
Mỹ phẩm so sánh 4 (Mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 14

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* Không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,40	21	-
36	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 31	0,41	20	0,08
37	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 32	0,41	20	0,10
38	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 33	0,41	20	0,09
39	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 34	0,41	20	0,08
40	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 35	0,41	20	0,08
41	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 36	0,40	21	0,10
Chế phẩm so sánh 4 (mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 15

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,40	21	-
42	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 37	0,40	21	0,09
43	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 38	0,40	21	0,07
44	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 39	0,40	21	0,08
45	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 40	0,40	21	0,09
46	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 41	0,40	21	0,08
47	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 42	0,40	21	0,08
Chế phẩm so sánh 4 (mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 16

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,40	21	-
48	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 43	0,40	21	0,10
49	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 44	0,40	21	0,08
50	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 45	0,40	21	0,05
51	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 46	0,40	21	0,10
52	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 47	0,40	21	0,10
53	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 48	0,40	21	0,06
Mỹ phẩm so sánh 4 (mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 17

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,40	21	-
54	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 49	0,40	21	0,05
55	Rượu D-pantothenyl + dịch chiết từ thực vật 50	0,40	21	0,10
56	Rượu D-pantothenyl + 4-n-butyl resorxinol	0,43	18	0,35
57	Rượu D-pantothenyl + phosphat của axit ursolic ester	0,43	19	0,20
58	Rượu D-pantothenyl + 2-hydroxy-2'-hydroxy-5, 5'-dipropyl-1,1'-biphenyl	0,38	21	0,29
59	Rượu D-pantothenyl + dinatriadenosin monophosphat	0,38	21	0,33
Mỹ phẩm so sánh 4 (mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 18

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,41	21	-
60	Rượu D-pantothenyl + Hợp chất 1	0,44	18	0,35
61	Rượu D-pantothenyl + Hợp chất 2	0,46	17	0,38
62	Rượu D-pantothenyl + Hợp chất 13	0,44	18	0,35
63	Rượu D-pantothenyl + Hợp chất 30	0,45	18	0,35
64	Rượu D-pantothenyl + Hợp chất 31	0,43	18	0,34
65	Rượu D-pantothenyl + Hợp chất 33	0,44	18	0,34
Chế phẩm so sánh 4 (mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Bảng 19

Mỹ phẩm làm trắng da	Thành phần làm trắng da	Trị số ΔL^*	Số ngày dùng cho trị số $\Delta L^* = 0,4$	Trị số ΔL^* không có rượu D-pantothenyl
5	Rượu D-pantothenyl	0,40	21	-
66	Rượu D-pantothenyl + Hợp chất 45	0,43	18	0,34
67	Rượu D-pantothenyl + Hợp chất 47	0,46	17	0,38
68	Rượu D-pantothenyl + Hợp chất 49	0,44	18	0,34
Mỹ phẩm so sánh 4 (mẫu đối chứng)	-	-	-	-

Từ các kết quả trong bảng từ 9 đến 19, có thể được đánh giá rằng tác dụng làm trắng da thu được nhanh hơn bằng cách dùng cho da sự kết hợp của rượu D-pantothenyl và dịch chiết từ thực vật cụ thể hoặc hợp chất làm trắng da có mặt cụ thể. Điều này được xem xét là bởi vì rượu D-pantothenyl có tác động làm trắng da dựa trên hai cơ chế hoạt tính ức chế tạo melanin và cũng thúc đẩy tiết ra melanin.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

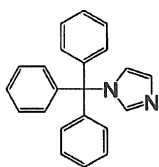
Theo sáng chế, chất ức chế tạo melanin mới được đề xuất. Hơn nữa, theo khía cạnh khác của sáng chế, mỹ phẩm làm trắng da có tác dụng làm trắng da cao được đề xuất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

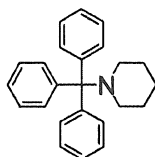
1. Mỹ phẩm làm trắng da chứa rượu D-pantothenyl và một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất làm trắng da từ (A) đến (D) sau đây, trong đó sự kết hợp của rượu D-pantothenyl và chất làm trắng da được chọn từ chất (A) đến (D) tạo ra các hiệu quả làm trắng da hiệp đồng:

(A) 4-butyl resorxinol;

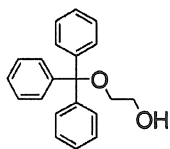
(B) một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ các hợp chất 1, 2, 13, 30, 31, 33, 45, 47 và 49 sau đây:



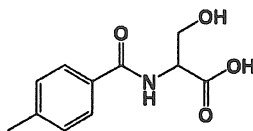
(Hợp chất 1),



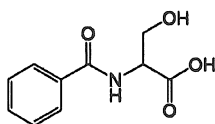
(Hợp chất 2),



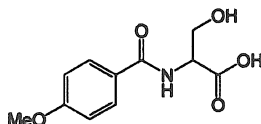
(Hợp chất 13),



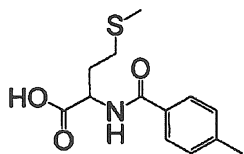
(Hợp chất 30),



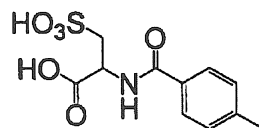
(Hợp chất 31),



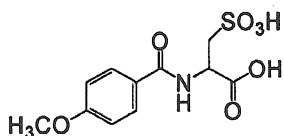
(Hợp chất 33),



(Hợp chất 45),



(Hợp chất 47),



(Hợp chất 49);

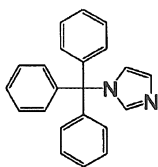
(C) este phosphat của axit ursolic; và

(D) muối của (A), (B) hoặc (C).

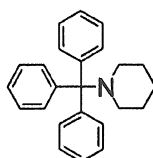
2. Phương pháp làm trắng da bao gồm các bước làm trắng da bằng cách cho rượu D-pantothenyl tiếp xúc với da; và bước làm trắng da bằng cách cho một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất làm trắng da từ (A) đến (D) sau đây tiếp xúc với da, trong đó sự kết hợp của rượu D-pantothenyl và chất làm trắng da được chọn từ (A) đến (D) tạo ra các hiệu quả làm trắng da hiệp đồng:

(A) 4-butyl resorxinol;

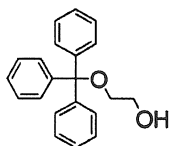
(B) một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ các hợp chất 1, 2, 13, 30, 31, 33, 45, 47 và 49 sau đây:



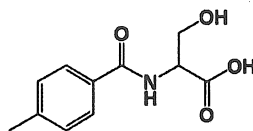
(Hợp chất 1),



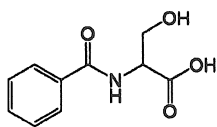
(Hợp chất 2),



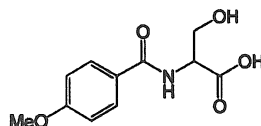
(Hợp chất 13),



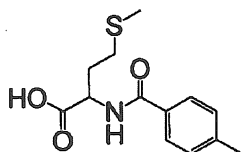
(Hợp chất 30),



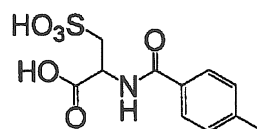
(Hợp chất 31),



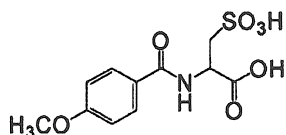
(Hợp chất 33),



(Hợp chất 45),



(Hợp chất 47),



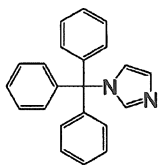
(Hợp chất 49);

(C) este phosphat của axit ursolic; và

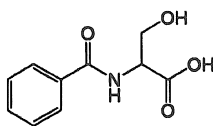
(D) muối của (A), (B) hoặc (C).

3. Mỹ phẩm làm trắng da theo điểm 1, trong đó hàm lượng của chất làm trắng da được chọn từ chất (A) đến (D) trong mỹ phẩm làm trắng da là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% khối lượng.

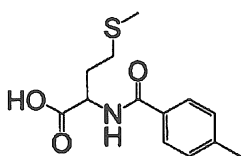
4. Mỹ phẩm làm trắng da theo điểm 1, trong đó chất làm trắng da (B) là một hoặc nhiều chất được chọn từ các hợp chất 1, 31, và 45 sau đây:



(Hợp chất 1),

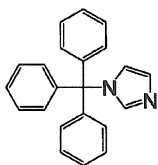


(Hợp chất 31),

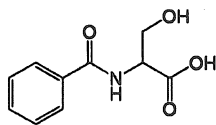


(Hợp chất 45).

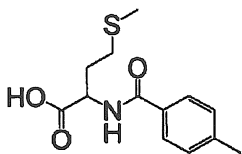
5. Phương pháp làm trắng da theo điểm 2, trong đó chất làm trắng da (B) là một hoặc nhiều chất được chọn từ các hợp chất 1, 31, và 45 sau đây:



(Hợp chất 1),



(Hợp chất 31),



(Hợp chất 45).

Fig.1

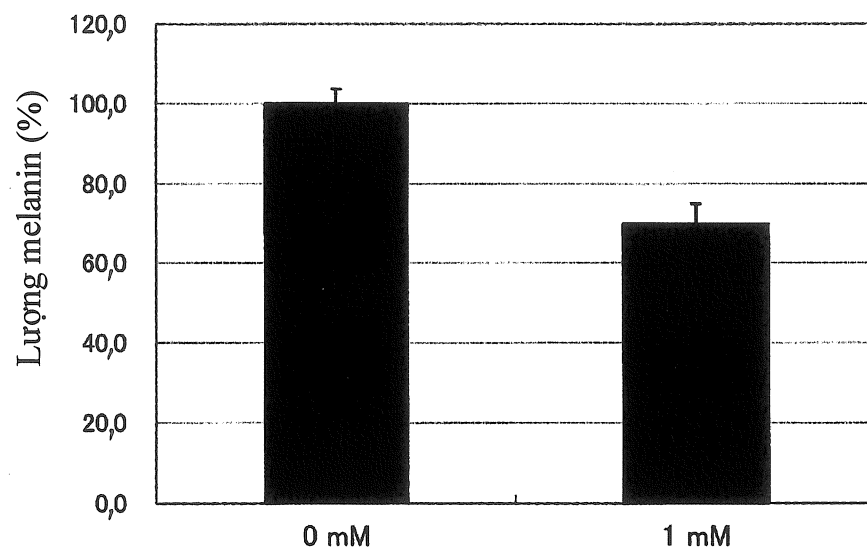


Fig. 2

