



(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)



1-0030642

(51)⁷ A61K 8/67; A61K 47/10; A61K 47/22; (13) B
A61K 8/39; A61Q 19/00; A61K 31/357;
A61P 17/00; A61P 17/10; A61P 17/18;
A61K 8/86

(21) 1-2019-00282

(22) 28/06/2017

(86) PCT/JP2017/023743 28/06/2017

(87) WO/2018/003850 04/01/2018

(30) 2016-127462 28/06/2016 JP; 2017-036355 28/02/2017 JP

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/06/2019 375A

(73) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

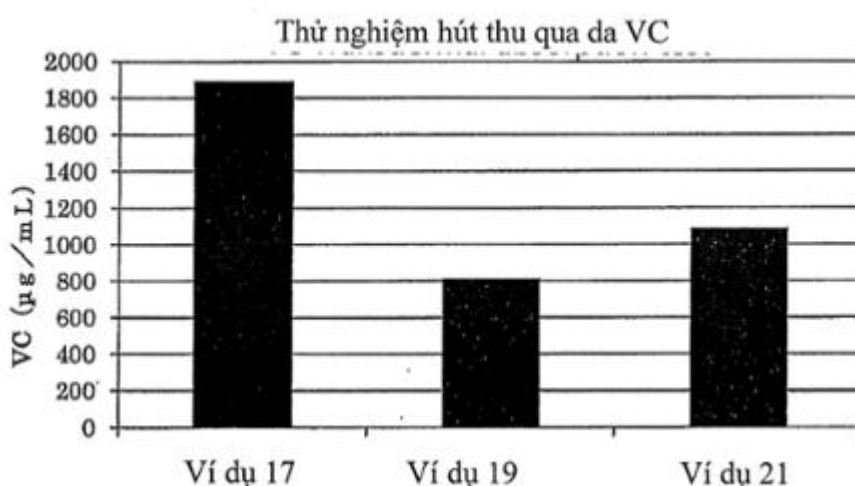
1-8-1, Tatsumi-nishi, Ikuno-ku, Osaka-shi Osaka 5448666, Japan

(72) HAGA, Masatoshi (JP); HAYASHI, Yuya (JP).

(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ DÙNG BÊN NGOÀI CHỨA AXIT ASCORBIC VÀ/HOẶC MUỐI CỦA CHÚNG VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐỂ TẠO ĐỘ ỔN ĐỊNH CHO CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm để dùng bên ngoài có độ ổn định và sử dụng tốt. Chế phẩm để dùng bên ngoài chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa, và (C) polyetylen glycol.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm để dùng bên ngoài chứa (A) axit ascorbic và/hoặc muối của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã được biết rằng axit ascorbic thể hiện các tác dụng khác nhau như tác dụng kháng viêm, tác dụng cải thiện mụn trứng cá, tác dụng làm trắng da, tác dụng kháng lão hóa, tác dụng chống oxy hóa, tác dụng hoạt hóa tế bào bằng cách đẩy mạnh sự tổng hợp của các thành phần sinh học như collagen và tương tự, và tác dụng ngăn chặn sự gây độc tế bào hoặc sự hư hại DNA của tế bào sừng biểu bì bởi ánh sáng tử ngoại, và axit ascorbic được sử dụng rộng rãi như một chất pha chế để dùng bên ngoài da để chặn trước các ảnh hưởng này.

Do axit ascorbic dễ bị oxy hóa với sự có mặt của nước như trong dung dịch chứa nước, nên cần giảm bớt nước trong chất pha chế, nhưng axit ascorbic không thể được hòa tan thích hợp với một lượng nhỏ nước.

Do đó, một vài phương pháp để làm hòa tan ổn định axit ascorbic trong các chất pha chế để dùng bên ngoài da chứa nước đã được nghiên cứu (ví dụ, Tài liệu sáng chế 1: WO 02/19972 A, Tài liệu sáng chế 2: WO 00/78283 A, Tài liệu sáng chế 3: JP-A-2002-348228, Tài liệu sáng chế 4: JP-A-2005-225865).

Tài liệu ưu tiên

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 02/19972 A

Tài liệu sáng chế 2: WO 00/78283 A

Tài liệu sáng chế 3: JP-A-2002-348228

Tài liệu sáng chế 4: JP-A-2005-225865

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là cung cấp axit ascorbic chứa chế phẩm để dùng bên ngoài có độ bền tuyệt vời.

Chế phẩm để dùng bên ngoài bao gồm axit ascorbic và/hoặc muối của chúng, trong đó được cung cấp có thể bao gồm các nồng độ khác nhau của axit ascorbic và/hoặc muối của chúng.

Theo các nghiên cứu bởi các tác giả sáng chế, đã phát hiện ra rằng khi axit ascorbic và/hoặc muối của chúng được trộn lẫn ở nồng độ cao, trong một vài trường hợp, chúng không được hòa tan từ thời điểm sản xuất, và ngay cả khi chúng được hòa tan ở thời điểm sản xuất, chúng được kết tủa trong trường hợp, ví dụ, đang được lưu giữ ở nhiệt độ thấp là 4°C hoặc tương tự.

Kết quả của các nghiên cứu thêm nữa để giải quyết vấn đề, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm để dùng bên ngoài có độ bền tuyệt vời mà có thể ngăn chặn sự kết tủa của axit ascorbic, và có thể ngăn chặn sự phân hủy của axit ascorbic, bằng cách sử dụng (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lecithin được hydroxyl hóa, và (C) polyetylen glycol, và sáng chế được hoàn thành.

Cụ thể hơn, sáng chế cung cấp chế phẩm để dùng bên ngoài dưới đây.

Mục 1. Chế phẩm để dùng bên ngoài chứa:

(A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và

muối của axit ascorbic;

(B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa; và

(C) polyetylen glycol.

Mục 2. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo mục 1, còn chứa (D) betain trọng lượng phân tử thấp.

Mục 3. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo mục 1 hoặc 2, còn chứa (E) glycol etc.

Mục 4. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số 1 đến 3, còn chứa (F) rượu nhiều lần.

Mục 5. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số 1 đến 4, trong đó (B) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic và muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa.

Mục 6. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số 1 đến 5, trong đó nồng độ của axit ascorbic hoặc muối của chúng là 3 % khối lượng/khối lượng đến 40 % khối lượng/khối lượng.

Mục 7. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo mục bất kỳ trong số 1 đến 6, trong đó chế phẩm để dùng bên ngoài là chế phẩm để dùng bên ngoài được hòa tan có hệ số truyền ở bước sóng là 700 nm là 85 đến 100%.

Mục 8. Phương pháp để truyền độ bền cho chế phẩm để dùng bên ngoài chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, bằng cách sử dụng kết hợp (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa, và (C) polyetylen glycol.

Mục 9. Phương pháp theo mục 8, còn sử dụng kết hợp (D) betain trọng lượng phân tử thấp.

Mục 10. Phương pháp theo mục 8 hoặc 9, còn sử dụng kết hợp (E) glycol etc.

Mục 11. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số 8 đến 10, còn sử dụng kết hợp (F) rượu nhiều lần.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế có khả năng cung cấp chế phẩm để dùng bên ngoài có độ bền tuyệt vời.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện các kết quả của thử nghiệm hút thu qua da theo một phương án của chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đơn vị “% khối lượng/khối lượng” của lượng trong bản mô tả này đồng nghĩa với “g/100 g”.

Chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế chứa:

(A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic;

(B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lecithin được hydroxyl hóa; và

(C) polyetylen glycol.

Một phương án của chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế chứa:

(A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic;

(B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic và muối của axit 3-O-ethyl ascorbic; và

(C) polyetylen glycol.

Phương án khác của chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế chứa:

(A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic;

(B) lexithin được hydroxyl hóa; và

(C) polyetylen glycol.

Phương án khác nữa của chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế chứa:

(A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic;

(B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-etyl ascorbic và muối của axit 3-O-etyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa; và

(C) polyetylen glycol.

Chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế ổn định ở phạm vi nồng độ rộng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (A) axit ascorbic và muối của axit ascorbic, và có độ an toàn cao.

(A) Ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic

Axit ascorbic được sử dụng theo sáng chế có thể là axit ascorbic có sẵn trên thị trường như một thành phần của chất pha chế để dùng bên ngoài da trong các lĩnh vực dược, các dạng như thuốc hoặc mỹ phẩm, mà thường đề cập đến axit ascorbic dạng L.

Muối của axit ascorbic cũng có thể được sử dụng. Ở đây, muối của axit ascorbic là muối dược dụng. Các ví dụ về muối của axit ascorbic bao gồm các muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, các muối với amin bậc ba như các muối

trimetylamin, các muối trietylamin, các muối monoetanolamin, các muối trietanolamin và các muối pyridin, các muối amôni bazơ như arginin, và tương tự), các muối với bazơ vô cơ (ví dụ, các muối kim loại kiềm như các muối amôni, các muối natri và các muối kali, các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và các muối ma-giê, các muối nhôm, và tương tự) và tương tự, nhưng không bị giới hạn ở đó. Muối được ưu tiên cụ thể của axit ascorbic là các muối natri và các muối kali. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm natri ascorbat, natri ascorbyl monophosphat, natri ascorbyl diphosphat, natri ascorbyl triphosphat, natri ascorbyl-2-sulfat, và tương tự.

Theo sáng chế, axit ascorbic hoặc muối của chúng có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại.

Theo chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tổng lượng của thành phần (A) dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài được bố trí thích hợp tùy thuộc vào sự cân bằng với các thành phần khác. Tổng lượng của thành phần (A) tốt hơn là 0,1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 2 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 3 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, và tốt nhất là 10 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài. Tổng lượng của thành phần (A) tốt hơn là 50 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 40 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 35 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, và còn tốt hơn nữa là 30 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài. Tổng lượng của thành phần (A) tốt hơn là 0,1 % khối lượng/khối lượng đến 50 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là 1 % khối lượng/khối lượng đến 40 % khối lượng/khối lượng, còn tốt

hơn nữa là, 3 % khối lượng/khối lượng đến 40 % khối lượng/khối lượng, còn tốt hơn nữa là 3 % khối lượng/khối lượng đến 30 % khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là 10 % khối lượng/khối lượng đến 30 % khối lượng/khối lượng, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài.

(B) Ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic và lecithin được hydroxyl hóa

(B-1) axit 3-O-ethyl ascorbic hoặc muối của axit 3-O-ethyl ascorbic (đôi khi được đề cập đến như thành phần B-1 trong bản mô tả sáng chế này)

Như axit 3-O-ethyl ascorbic được sử dụng theo sáng chế, tốt hơn là L-axit 3-O-ethyl ascorbic được sử dụng, nhưng không bị giới hạn ở đó.

axit 3-O-ethyl ascorbic có thể được tổng hợp bằng cách etoxyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 3 của axit ascorbic (ví dụ, theo một phương pháp đã biết được mô tả trong JP-A-8-134055 hoặc tương tự). Như axit 3-O-ethyl ascorbic, sản phẩm có sẵn trên thị trường có thể được sử dụng như vậy. Các ví dụ về các sản phẩm có sẵn trên thị trường bao gồm, bổ sung cho “VC etyl” được sản xuất bởi NIPPON FINE CHEMICAL CO.,LTD., các sản phẩm được sản xuất bởi JUNSEI CHEMICAL CO.,LTD., và tương tự, nhưng không bị giới hạn ở đó.

axit 3-O-ethyl ascorbic đóng góp cho độ bền của chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

axit 3-O-ethyl ascorbic cũng có thể được sử dụng như một muối. Ở đây, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic là muối được dùng. Các ví dụ về muối của axit ascorbic bao gồm các muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, các muối với amin bậc ba như các muối trimetylamin, các muối trietylamin, các muối monoetanolamin, các muối trietanolamin và các muối pyridin, các muối amôni bazơ như arginin, và tương tự), các muối với bazơ vô cơ (ví dụ, các muối kim loại kiềm như các

muối amôni, các muối natri và các muối kali, các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi và các muối ma-giê, các muối nhôm, và tương tự) và tương tự, nhưng không bị giới hạn ở đó. Muối được ưu tiên cụ thể của axit 3-O-ethyl ascorbic là các muối natri và các muối kali.

Theo sáng chế, axit 3-O-ethyl ascorbic hoặc muối của chúng có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tổng lượng của thành phần (B-1) dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài được bố trí thích hợp tùy thuộc vào sự cân bằng với các thành phần khác. Tổng lượng của thành phần (B-1) tốt hơn là 0,005 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 0,01 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 0,02 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 0,05 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, và tốt nhất là 0,1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài. Ngoài ra, tổng lượng của thành phần (B) tốt hơn là 10 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 5 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 3 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 2 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, và tốt nhất là 1 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài. Tổng lượng của thành phần (B) tốt hơn là 0,005 % khối lượng/khối lượng đến 10 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là 0,01 % khối lượng/khối lượng đến 5 % khối lượng/khối lượng, còn tốt hơn nữa là 0,02 % khối lượng/khối lượng đến 3 % khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là 0,1 % khối lượng/khối lượng đến 2 % khối lượng/khối lượng, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tỷ lệ của lượng của

thành phần (B-1) so với thành phần (A) là tỷ lệ mà tổng lượng của thành phần (B-1) tốt hơn là 0,0001 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,001 đến 100 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là 0,005 đến 10 phần trọng lượng, và tốt nhất là 0,005 đến 1 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A).

(B-2) Lexithin được hydroxyl hóa (đôi khi được đề cập đến như thành phần B-2 trong bản mô tả sáng chế này)

Lexithin được hydroxyl hóa được sử dụng theo sáng chế là lexithin thu được bằng cách đưa một nhóm hydroxyl vào trong một chuỗi cacbon không bão hòa trong lexithin. Lexithin có thể được chiết từ thực vật hoặc động vật. Góc của lexithin được hydroxyl hóa được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của chúng bao gồm lexithin đồ tương được hydroxyl hóa (phospholipit đồ tương được hydroxyl hóa), lexithin lòng đỏ trứng được hydroxyl hóa (phospholipit lòng đỏ trứng được hydroxyl hóa), và tương tự. Tốt hơn là, lexithin được hydroxyl hóa chứa phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylinositol và/hoặc tương tự như một thành phần được sử dụng, nhưng không bị giới hạn ở đó. Xét về hiệu quả theo sáng chế, tốt hơn là lexithin đồ tương được hydroxyl hóa được sử dụng. Như lexithin đồ tương được hydroxyl hóa, LECINOL SH-50 hoặc LECINOL WS-50 được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd. có thể được bao gồm và được sử dụng. Cả LECINOL SH-50 và LECINOL WS-50 bao gồm 50% khối lượng của lexithin được hydroxyl hóa và 50% khối lượng của glycerin.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tổng lượng của thành phần (B-2) dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài được bố trí thích hợp tùy thuộc vào sự cân bằng với các thành phần khác. Tổng lượng của

thành phần (B-2) tốt hơn là 0,005 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 0,01 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 0,02 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 0,05 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, và tốt nhất là 0,1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài. Ngoài ra, tổng lượng của thành phần (B-2) tốt hơn là 10 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 5 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 3 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 2 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, và tốt nhất là 1 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài. Tổng lượng của thành phần (B-2) tốt hơn là 0,005 % khối lượng/khối lượng đến 10 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là 0,01 % khối lượng/khối lượng đến 5 % khối lượng/khối lượng, còn tốt hơn nữa là 0,02 % khối lượng/khối lượng đến 3 % khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là 0,1 % khối lượng/khối lượng đến 1 % khối lượng/khối lượng, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tỷ lệ của lượng của thành phần (B-2) so với thành phần (A) là tỷ lệ mà tổng lượng của thành phần (B-2) tốt hơn là 0,0001 đến 1000 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,001 đến 100 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là 0,005 đến 10 phần trọng lượng, còn tốt hơn là 0,05 đến 1 phần trọng lượng, và tốt nhất là 0,01 đến 0,5 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A).

(C) Polyetylen glycol

Polyetylen glycol được sử dụng theo sáng chế tốt hơn là có độ trùng hợp là 4 hoặc nhiều hơn, và được sử dụng trong các dược phẩm, các dạng như thuốc, hoặc các mỹ phẩm, như một bazơ hoặc tương tự. Theo sáng chế, tốt hơn là

polyetylen glycol trọng lượng phân tử tương đối thấp được sử dụng. Cụ thể là, polyetylen glycol với trọng lượng phân tử trung bình khoảng 150 đến 1000 là thích hợp, và polyetylen glycol khoảng 170 đến 800 là thích hợp hơn, trong khi không bị giới hạn ở đó. Các ví dụ cụ thể về polyetylen glycol này bao gồm polyetylen glycol 200, polyetylen glycol 300, polyetylen glycol 400, polyetylen glycol 500, polyetylen glycol 600, polyetylen glycol 700, polyetylen glycol 800, và tương tự. Do có các sản phẩm có sẵn trên thị trường đối với các polyetylen glycol này, các sản phẩm có sẵn trên thị trường này cũng có thể thu được và được sử dụng. Các ví dụ cụ thể về các sản phẩm có sẵn trên thị trường bao gồm polyetylen glycol 200, polyetylen glycol 300, polyetylen glycol 400 và polyetylen glycol 600 được bán bởi NOF CORPORATION, polyetylen glycol 200, polyetylen glycol 300, polyetylen glycol 400 và polyetylen glycol 600 của Sanyo Chemical Industries, Ltd., và tương tự.

Ở đây, trọng lượng phân tử trung bình có thể đã thu được, ví dụ, theo thử nghiệm trọng lượng phân tử trung bình được mô tả trong phần về polyetylen glycol ở phần mô tả nguyên liệu thô dạng như thuốc 2006.

Phương pháp đo trọng lượng phân tử trung bình của Polyetylen glycol với trọng lượng phân tử trung bình là 190 đến 210

Khoảng 0,8 g polyetylen glycol được cân chính xác và được đặt vào một chai được đậy nút chịu được áp suất của khoảng 200 mL, khoảng 25 mL của pyridin được bổ sung thêm, và hỗn hợp được làm nóng đến tan chảy và được cho làm mát. Ngoài ra, 42 g anhydrit phtalic được lấy ra và được bổ sung cho 1-L chai được đậy nút gắn bảo vệ để được cân chính xác 300 mL pyridine chung cất sạch được bổ sung, và được hòa tan bằng cách lắc mạnh, sau đó được để lại trong hơn 16 giờ. 25 mL dung dịch này được cân chính xác, và được bổ sung

cho chai được đậy nút gắn ngăn áp lực nêu trên, và chai này được bọc chặt bằng vải tốt và được đặt vào bồn nước được đun nóng trước đến $98^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Ở thời điểm này, chất lỏng trong chai được nhúng trong chất lỏng của bồn nước. Chất lỏng được đun nóng ở $98^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong 30 phút, và sau đó được cho làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp theo, 50 mL của 0,5 mol/L dung dịch natri hydroxyt được bổ sung chính xác, và dung dịch này được chuẩn độ với 0,5 mol/L dung dịch natri hydroxyt. Ở thời điểm này, 5 giọt dung dịch phenolphthalein pyridin (1 → 100) được sử dụng như một chất chỉ thị. Tuy nhiên, điểm cuối của chuẩn độ sẽ là thời điểm khi chất lỏng biểu hiện màu đỏ nhạt mà tiếp tục tồn tại trong 15 giây. Phép thử độ được thực hiện theo cách tương tự.

Giá trị thu được được áp dụng cho công thức dưới đây để tính toán trọng lượng phân tử trung bình.

Trọng lượng phân tử trung bình = $[\text{Lượng của mẫu (g)} \times 4000]/(a - b)$

a: Lượng tiêu thụ (mL) là 0,5 mol/L dung dịch natri hydroxyt trong phép thử độ

b: Lượng tiêu thụ (mL) là 0,5 mol/L dung dịch natri hydroxyt khi kiểm tra mẫu

Ngay cả trong trường hợp polyetylen glycol với trọng lượng phân tử trung bình khác ngoài 190 đến 210, trong khi lượng được cân là khác nhau, chúng phù hợp với phương pháp thử nghiệm của polyetylen glycol với trọng lượng phân tử trung bình là 190 đến 210.

Các polyetylen glycol này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại.

Bằng cách sử dụng polyetylen glycol, chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế có thể được tạo thành một chế phẩm có độ bền tuyệt vời.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tổng lượng của thành phần (C) dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài tốt hơn là 0,01 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 0,1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 0,5 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, và tốt nhất là 5 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn. Tổng lượng của thành phần (C) tốt hơn là 90 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 80 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 70 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 65 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, và tốt nhất là 60 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài. Tổng lượng của thành phần (C) tốt hơn là 0,01 % khối lượng/khối lượng đến 90 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là 0,1 % khối lượng/khối lượng đến 80 % khối lượng/khối lượng, còn tốt hơn nữa là 0,5 % khối lượng/khối lượng đến 70 % khối lượng/khối lượng, còn tốt hơn nữa là 0,5 % khối lượng/khối lượng đến 60 % khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là 1 % khối lượng/khối lượng đến 60 % khối lượng/khối lượng, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tỷ lệ của lượng của thành phần (C) so với thành phần (A) là tỷ lệ mà tổng lượng của thành phần (C) tốt hơn là 0,001 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,01 đến 100 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là 0,01 đến 50 phần trọng lượng, còn tốt hơn là 0,01 đến 20 phần trọng lượng, và tốt nhất là 0,01 đến 10 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A).

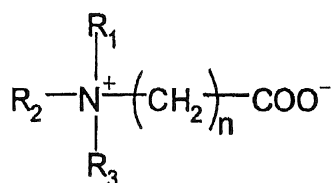
Bằng cách chứa các thành phần (A), (B), và (C), chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế là chế phẩm để dùng bên ngoài có độ bền tốt.

Bổ sung cho các thành phần (A), (B) và (C), chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế có thể chứa (D) betain trọng lượng phân tử thấp và/hoặc (E) glycol ete và/hoặc (F) rượu nhiều lần đến mức nó không làm giảm hiệu quả theo sáng chế.

(D) Betain trọng lượng phân tử thấp

Theo sáng chế, betain trọng lượng phân tử thấp đề cập đến loại tạo thành ion lưỡng tính trong một phân tử có trọng lượng phân tử là 200 hoặc ít hơn. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm bazơ amôni bậc bốn, bazơ phosphoni bậc bốn, bazơ sulfoni bậc ba và tương tự, và chúng thể hiện đặc tính như một chất có hoạt tính bề mặt không đáng kể. Trong số đó, các ví dụ được ưu tiên bao gồm các axit N,N,N-trialkylamino được thể hiện bởi công thức hóa học dưới đây

Công thức hóa học 1



trong đó mỗi R_1 , R_2 và R_3 độc lập thể hiện một nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và n thể hiện 1 đến 6.

Như R_1 đến R_3 , nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon có thể được sử dụng rộng rãi. Đó là, các ví dụ của chúng bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, nhóm isopentyl, nhóm neopentyl, nhóm tert-pentyl, nhóm hexyl, nhóm isohexyl, nhóm 3-methylpentyl, nhóm 2,2-dimethylbutyl, nhóm 2,3-dimethylbutyl, và tương tự. R_1 đến R_3 có thể giống hoặc khác nhau.

Các ví dụ cụ thể về betain trọng lượng phân tử thấp bao gồm, trong

trường hợp $n=1$, trimetylglyxin, trietylglyxin, tripropylglyxin và triisopropylglyxin; trong trường hợp $n=2$, trimetyl- β -alanin; trong trường hợp $n=3$, axit trimetyl- γ -aminobutyric; và tương tự, và được ưu tiên là trimetylglyxin.

Ngoài ra, các betain trọng lượng phân tử thấp này có thể được thế, các ví dụ cụ thể bao gồm, trong trường hợp $n=1$, N,N,N-trimetylalanin, N,N,N-trietylalanin, N,N,N-triisopropylalanin và N,N,N-trimetylmetylalanin, carnitin, axetylcarnitin và tương tự, và được ưu tiên là carnitin.

Hơn nữa, các betain trọng lượng phân tử thấp này cũng có thể được tổng hợp, và các sản phẩm có sẵn trên thị trường có thể được sử dụng như vậy.

Các betain trọng lượng phân tử thấp này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại.

Betain trọng lượng phân tử thấp có thể đóng góp cho độ bền cao hơn của chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tổng lượng của thành phần (D) dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài tốt hơn là 0,01 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 0,1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 0,5 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, và tốt nhất là 2 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn. Tổng lượng của thành phần (D) tốt hơn là 30 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 25 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 20 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 15 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, và tốt nhất là 10 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài. Lượng của thành phần (D) tốt hơn là 0,01 % khối

lượng/khối lượng đến 30 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là 0,1 % khối lượng/khối lượng đến 25 % khối lượng/khối lượng, còn tốt hơn nữa là, 0,5 % khối lượng/khối lượng đến 20 % khối lượng/khối lượng, còn tốt hơn nữa là 1 % khối lượng/khối lượng đến 15 % khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là 2 % khối lượng/khối lượng đến 10 % khối lượng/khối lượng, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tỷ lệ của lượng của thành phần (D) so với thành phần (A) tốt hơn là 0,0001 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,001 đến 100 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là 0,01 đến 10 phần trọng lượng, còn tốt hơn là 0,025 đến 5 phần trọng lượng, và tốt nhất là 0,025 đến 1 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A).

(E) Glycol ete

Glycol ete được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể với điều kiện là nó được sử dụng như một thành phần của chất pha chế để dùng bên ngoài da trong lĩnh vực về các dược phẩm, các dạng như thuốc hoặc các mỹ phẩm. Glycol ete có thể được sử dụng với điều kiện là nó hòa tan 10 g hoặc nhiều hơn trong 100 g nước. Glycol ete với độ trùng hợp là 2 hoặc ít hơn được ưu tiên. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, dietylen glycol monopropyl ete, dietylen glycol monobutyl ete, dietylen glycol monoisobutyl ete, dietylen glycol dimetyl ete, etylen glycol monobutyl ete, etylen glycol monometyl ete, etylen glycol monoetyl ete, trietylen glycol monobutyl ete, tetraetylen glycol monobutyl ete, propylen glycol monometyl ete, propylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monopropyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monoetyl

ete, dipropylen glycol monopropyl ete, và tương tự. Được ưu tiên là dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, dietylen glycol monopropyl ete, dietylen glycol monobutyl ete, dietylen glycol monoisobutyl ete, dietylen glycol dimetyl ete, etylen glycol monobutyl ete, etylen glycol monometyl ete, etylen glycol monoetyl ete, trietylen glycol monobutyl ete, tetraetylen glycol monobutyl ete, propylen glycol monometyl ete, propylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monopropyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monoetyl ete, và dipropylen glycol monopropyl ete. Được ưu tiên hơn là dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, dietylen glycol monopropyl ete, etylen glycol monobutyl ete, trietylen glycol monobutyl ete, tetraetylen glycol monobutyl ete, propylen glycol monometyl ete, propylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monopropyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monoetyl ete, và dipropylen glycol monopropyl ete. Trong số đó, cụ thể được ưu tiên là chứa dietylen glycol monoetyl ete thích hợp.

Các glycol ete này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại.

Các glycol ete, ví dụ, có thể góp phần cho khả năng thẩm thấu qua da tốt hơn của chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tổng lượng của thành phần (E) dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài tốt hơn là 0,1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 1 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 2 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là 5 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, và tốt nhất là 10 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn. Tổng lượng của thành phần (E)

tốt hơn là 80 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 75 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 70 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là 60 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, và tốt nhất là 55 % khối lượng/khối lượng hoặc ít hơn, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài. Tổng lượng của thành phần (E) tốt hơn là 0,1 % khối lượng/khối lượng đến 80 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là 1 % khối lượng/khối lượng đến 75 % khối lượng/khối lượng, còn tốt hơn nữa là 5 % khối lượng/khối lượng đến 70 % khối lượng/khối lượng, và tốt nhất là 10 % khối lượng/khối lượng đến 55 % khối lượng/khối lượng, dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tỷ lệ của lượng của thành phần (E) so với thành phần (A) tốt hơn là 0,0001 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,001 đến 100 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là 0,01 đến 50 phần trọng lượng, còn tốt hơn là 0,05 đến 10 phần trọng lượng, và tốt nhất là 0,1 đến 5 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A).

(F) Rượu nhiều lần

Rượu nhiều lần được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể với điều kiện là rượu này được sử dụng như một thành phần của chất pha chế để dùng bên ngoài da trong lĩnh vực về các dược phẩm, các dạng như thuốc hoặc các mỹ phẩm. Rượu nhiều lần có thể được bổ sung để giữ ẩm hoặc như một chất hòa tan, trong khi nó không bị hạn chế. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm glycerin, diglycerin, dipropylen glycol, 1,3-propandiol, 1,3-butylen glycol, 1,2-propandiol, và tương tự. Được ưu tiên là diglycerin, dipropylen glycol, và 1,3-propandiol. Trong số chúng, cụ thể được ưu tiên là chứa dipropylen glycol và

1,3-propandiol thích hợp.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tổng lượng của thành phần (F) dựa vào tổng lượng của chế phẩm để dùng bên ngoài tốt hơn là 0,1 đến 25 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 0,5 đến 20 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn, và còn tốt hơn nữa là 0,5 đến 10 % khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn.

Trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, tỷ lệ của lượng của thành phần (F) so với thành phần (A) tốt hơn là 0,0001 đến 300 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,001 đến 300 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là 0,01 đến 10 phần trọng lượng, còn tốt hơn là 0,05 đến 10 phần trọng lượng, và tốt nhất là 0,05 đến 3 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A).

Các thành phần khác

Ngoài các thành phần (A), (B) và (C) nêu trên, chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế còn có thể chứa, nhằm mục đích nâng cao và bổ sung các tác dụng khác nhau của axit ascorbic hoặc để bổ sung các tác dụng có hiệu quả khác, các thành phần khác như các thành phần làm trắng da, các thành phần kháng viêm, các thành phần diệt khuẩn, các thành phần làm hoạt hóa tế bào, các thành phần làm se, các thành phần chống oxy hóa, các thành phần cải thiện mụn trứng cá, các thành phần chống lão hóa, các thành phần cải thiện thành phần sinh học như collagen, các thành phần cải thiện sự tuần hoàn máu, các thành phần giữ ẩm và các thành phần chống lão hóa riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại. Tốt hơn là, nó là một hoặc nhiều thành phần của các thành phần làm trắng da, các thành phần kháng viêm, các thành phần diệt khuẩn, các thành phần làm hoạt hóa tế bào, các thành phần làm se, các thành phần chống oxy hóa, các thành

phần chống lão hóa hoặc các thành phần giữ ẩm. Các ví dụ về các sự kết hợp của các thành phần này được ưu tiên cụ thể là bao gồm việc kết hợp với thành phần làm trắng da, sự kết hợp của thành phần làm trắng da và thành phần chống oxy hóa, từng sự kết hợp với một thành phần chống oxy hóa, sự kết hợp với một thành phần chống lão hóa, và từng sự kết hợp của thành phần làm trắng da và một thành phần chống lão hóa. Các thành phần này không bị giới hạn cụ thể với điều kiện là các thành phần này thường được sử dụng như các thành phần của các chất pha chế để dùng bên ngoài da trong lĩnh vực về các dược phẩm, các dạng như thuốc, hoặc các mỹ phẩm, và được sử dụng về sau này, và các thành phần tùy ý có thể được chọn lựa và sử dụng phù hợp.

Ở đây, các ví dụ về các thành phần làm trắng da bao gồm arbutin; axit ellagic; axit phytic; ruxinol; hoa cúc La mã ET; vitamin A hoặc các dẫn xuất của chúng, vitamin E hoặc dẫn xuất của chúng, các vitamin như axit pantothenic hoặc các dẫn xuất của chúng, hydroquinon, axit tranexamic, axit Kojic, và tương tự. Trong số chúng, các ví dụ được ưu tiên bao gồm axit pantothenic hoặc các dẫn xuất của chúng, axit ellagic, axit phytic, vitamin A hoặc các dẫn xuất của chúng, và vitamin E hoặc các dẫn xuất của chúng. Một hoặc nhiều thành phần làm trắng da này có thể được sử dụng.

Các thành phần thực vật có tác dụng làm trắng da có thể được sử dụng như các thành phần làm trắng da. Các ví dụ về các thành phần thực vật này bao gồm các thành phần có nguồn gốc từ các thực vật như cây diên vĩ, quả hạnh, cây lô hội, cây bạch quả, chè ô long, quả cây hoa hồng, rễ cây hoàng cầm, thân rễ cây Hoàng liên, cây St. John's wort (tên khoa học là *Hypericum erectum* Thunb), cây tầm ma, tảo biển, rễ sắn dây, cây dành dành, cây Khổ sâm, rong tiêu câu, mụn cây, lúa mì, gạo, mầm lúa, orizanol, cám gạo, gốc Asiasari, quả hạt sên, cây

tía tô, rễ cây hoa mẫu đơn, thân rễ cây xà sàng, tang bạch bì, đỗ tương, đỗ tương lên men, cây chè, cây bạch chỉ Nhật Bản, cúc kim tiền, cây tỏi, cây kim mai hamamelis, cây rum, vỏ cây Moutan, các hạt ý dĩ, cây đương quy di thực, thạch anh tím, cây thiên thảo, cây thuộc họ thạch nam Nhật Bản, cây dương xỉ điều hâu, tùng La hán lá dài, cây com nguội Trung Quốc, cây hồng vàng (cây hồng quả), cây đinh tán, đỗ tương đen, cây long đởm, huyền sâm (tên khoa học *Scrophularia ningpoensis*), cây thổ phục linh, đậu tây, thân rễ cây thiên ma, loài bảy lá một hoa, cây xô thơm, rễ tiền hồ, cây của cải Nhật Bản, cây khô, cây họ đậu *Lespedeza homoloba*, hạt tơ hồng vàng Trung Quốc, cây xoan, cây mùi tây, cây nhựa ruồi, cây hu-blông, cây họ đậu *Lespedeza cyrtobotrya*, cây đinh hương, và cây cam thảo. Các ví dụ được ưu tiên là các thành phần có nguồn gốc từ thực vật của cây diên vĩ, cây lô hội, cây bạch quả, chè ô long, quả cây hoa hồng, rễ cây hoàng cầm, thân rễ cây Hoàng liên, cây St. John's wort (tên khoa học là *Hypericum erectum* Thunb), cây tầm ma, táo biển, rễ sắn dây, cây dành dành, cây Khổ sâm, mận cây, lúa mì, gạo, cám gạo, gốc Asiasari, quả hạt sên, cây tía tô, cây hoa mẫu đơn, thân rễ cây xà sàng, tang bạch bì, cây chè, cây bạch chỉ Nhật Bản, cúc kim tiền, cây kim mai hamamelis, cây rum, vỏ cây Moutan, các hạt ý dĩ, thạch anh tím, cây thiên thảo, cây com nguội Trung Quốc, cây hồng vàng (cây hồng quả), cây đinh tán, đỗ tương đen, cây long đởm, cây thổ phục linh, đậu tây, loài bảy lá một hoa, cây xô thơm, rễ tiền hồ, cây của cải Nhật Bản, cây khô, cây họ đậu *Lespedeza homoloba*, hạt tơ hồng vàng Trung Quốc, cây xoan, cây mùi tây, cây nhựa ruồi, cây hu-blông, cây đinh hương, cây cam thảo và cây bạch chỉ Nhật Bản. Các ví dụ được ưu tiên hơn là các thành phần có nguồn gốc từ thực vật của cây diên vĩ, cây lô hội, cây bạch quả, quả cây hoa hồng, rễ cây hoàng cầm, thân rễ cây Hoàng liên, cây St. John's wort (tên khoa

học là *Hypericum erectum* Thunb), cây dành dành, cây Khổ sâm, gạo, cám gạo, gốc Asiasari, cây hoa mẫu đơn, thân rễ cây xà sàng, tang bạch bì, cây chè, cây bạch chỉ Nhật Bản, cúc kim tiền, cây kim mai hamamelis, cây rum, vỏ cây Moutan, thạch anh tím, cây thiên thảo, cây cơm nguội Trung Quốc, cây hồng vàng (cây hồng quả), cây xô thơm, cây của cải Nhật Bản, cây khô, cây mùi tây, cây hu-blông, cây cam thảo và các hạt ý dĩ.

Khi sử dụng các thành phần thực vật này trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, dạng của thành phần thực vật không bị giới hạn cụ thể, và thành phần thực vật này có thể thường được sử dụng ở phương thức tinh chất thực vật (chất chiết thực vật), tinh dầu chiết xuất từ thiên nhiên, hoặc tương tự. Ngẫu nhiên, phần bên trong ngoặc đơn trong các thành phần thực vật nêu trên là một loại tên thực vật, tên hiệu hoặc chất dùng làm thuốc dạng thô.

Trong trường hợp sử dụng thành phần làm trắng da, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế tốt hơn là 0,0003 đến 10 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là 0,01 đến 5 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, thích hợp là trộn lẫn thành phần làm trắng da theo tỷ lệ 0,00001 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,00005 đến 5 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,0001 đến 1 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Trong trường hợp sử dụng thành phần thực vật có tác dụng làm trắng da như một thành phần làm trắng da, nó có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại tùy thuộc vào mục đích sử dụng. Trong trường hợp sử dụng thành phần thực vật như một thành phần làm trắng da, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế thường là 0,00001 đến 20 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn là 0,0001 đến 15 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là

0,001 đến 10 % khối lượng/khối lượng, dưới dạng phần chiết như tinh chất và tinh dầu chiết xuất từ thiên nhiên. Ngoài ra, thích hợp là trộn lẫn thành phần thực vật theo tỷ lệ 0,000001 đến 1 phần trọng lượng, và tốt hơn là 0,00001 đến 0,5 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A).

Các ví dụ về các thành phần kháng viêm bao gồm allantoin, calamin, axit glycyrrhizic hoặc các dẫn xuất của chúng, axit glycyrrhetic hoặc các dẫn xuất của chúng, oxit kẽm, guaiazulen, tocopherol axetat, pyridoxin hydroclorua, tinh dầu bạc hà, long não, dầu nhựa thông, indomethaxin, axit salicylic hoặc các dẫn xuất của chúng, và tương tự. Được ưu tiên là allantoin, axit glycyrrhizic hoặc các dẫn xuất của chúng, axit glycyrrhetic hoặc các dẫn xuất của chúng, guaiazulen, và tinh dầu bạc hà.

Trong trường hợp sử dụng thành phần kháng viêm, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế tốt hơn là 0,0003 đến 10 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là 0,01 đến 5 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, được ưu tiên là trộn lẫn thành phần kháng viêm theo tỷ lệ 0,00001 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,00005 đến 5 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,0001 đến 1 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Các ví dụ về các thành phần diệt khuẩn bao gồm chlorhexidin, axit salicylic, benzalkonium clorua, acrinol, etanol, benzethonium clorua, crezola, axit gluconic và các dẫn xuất của chúng, povidon-i-ốt, kali iốtua, i-ốt, isopropyl metylphenol, triclocarban, triclosan, thuốc nhuộm nhạy sáng số 101, thuốc nhuộm nhạy sáng số 201, các paraben, phenoxyetanol, 1,2-pentanediol, alkyldiaminoglyxin hydroclorua, và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm

benzalkonium clorua, benzethonium clorua, axit gluconic và các dẫn xuất của chúng, isopropyl metylphenol, triclocarban, triclosan, thuốc nhuộm nhạy sáng số 101, thuốc nhuộm nhạy sáng số 201, các paraben, phenoxyetanol, 1,2-pentanediol, alkyldiaminoglyxin hydroclorua, và tương tự. Được ưu tiên hơn là benzalkonium clorua, axit gluconic và các dẫn xuất của chúng, benzethonium clorua, và isopropyl metylphenol.

Trong trường hợp sử dụng thành phần diệt khuẩn, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế tốt hơn là 0,0003 đến 10 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là 0,01 đến 5 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, được ưu tiên là trộn lẫn thành phần diệt khuẩn theo tỷ lệ 0,00001 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,00005 đến 5 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,0001 đến 1 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Các ví dụ về các thành phần làm hoạt hóa tế bào bao gồm các axit amin như axit γ -aminobutyric và axit ϵ -aminocaproic; các vitamin như retinol, thiamin, riboflavin, pyridoxin hydroclorua và axit pantothenic; các axit α -hydroxy như axit glycolic và axit lactic; các ta-nanh, các flavonoit, các xaponin, allantoin, thuốc nhuộm nhạy sáng số 301, và tương tự. Được ưu tiên là các axit amin như axit γ -aminobutyric và axit ϵ -aminocaproic; và các vitamin như retinol, thiamin, riboflavin, pyridoxin hydroclorua, và axit pantothenic.

Trong trường hợp sử dụng thành phần làm hoạt hóa tế bào, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế tốt hơn là 0,0003 đến 10 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là 0,01 đến 5 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, được ưu tiên là trộn lẫn thành phần làm hoạt hóa tế bào theo tỷ lệ 0,00001 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,00005 đến 5 phần trọng lượng, và tốt hơn

nữa là 0,0001 đến 1 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Các ví dụ về các thành phần làm se bao gồm các muối kim loại như phèn, nhôm clohydroxy, nhôm clorua, muối nhôm của allantoin, kẽm sulfat và nhôm kali sulfat; và các axit hữu cơ như axit tannic, axit xitric, axit lactic và axit suxinic. Được ưu tiên là phèn, nhôm clohydroxy, nhôm clorua, muối nhôm của allantoin, nhôm kali sulfat, và axit tannic.

Trong trường hợp sử dụng an thành phần làm se, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế thường là 0,0003 đến 10 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn là 0,01 đến 5 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, được ưu tiên là trộn lẫn thành phần làm se theo tỷ lệ 0,00001 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,00005 đến 5 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,0001 đến 1 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Các ví dụ về thành phần chống oxy hóa bao gồm các tocopherol và các dẫn xuất của chúng, butylhydroxyanisol, dibutylhydroxytoluen, natri bisulfit, axit erythorbic và muối của chúng, các flavonoid, glutathion, glutathion peroxidaza, glutathion-S-transferaza, catalaza, superoxit dismutaza, thioredoxin, taurin, thiotaurin, hypotaurin, và tương tự. Được ưu tiên là các tocopherol và các dẫn xuất của chúng, thiotaurin, hypotaurin, thioredoxin, và các flavonoid.

Trong trường hợp sử dụng thành phần chống oxy hóa, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế thường là 0,00001 đến 10 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn là 0,0001 đến 5 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là 0,001 đến 5 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, được ưu tiên là trộn lẫn

thành phần chống oxy hóa theo tỷ lệ tốt hơn là 0,00001 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,00005 đến 5 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,0001 đến 1 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Các ví dụ về các thành phần chống lão hóa bao gồm các retinoit (retinol, axit retinoic, retinal, và tương tự), axit pangamic, kinetin, axit ursolic, các chất chiết cây nghệ, các dẫn xuất sphingosin, silicon, axit xi-lích, N-metyl-L-serin, mevalonolacton, và tương tự. Được ưu tiên là các retinoit (retinol, axit retinoic, retinal, và tương tự) và kinetin.

Trong trường hợp sử dụng các thành phần chống lão hóa, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế tốt hơn là 0,0003 đến 10 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là 0,01 đến 5 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, được ưu tiên là trộn lẫn thành phần chống lão hóa theo tỷ lệ 0,00001 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,00005 đến 5 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,0001 đến 1 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Các ví dụ về các thành phần giữ ẩm bao gồm các axit amin như alanin, serin, leuxin, isoleuxin, threonin, glyxin, prolin, hydroxyprolin, glucosamin và theanin, và các dẫn xuất của chúng; các peptit như collagen, collagen peptit và gelatin; các rượu ngọt như sorbitol; các phospholipit như lexithin và lexithin hydro hóa; các mucopolysacarit như axit hyaluronic, êparin và chondroitin; các thành phần có gốc từ NMF như axit lactic, natri pyrrolidon cacboxylat và urê, các chất chiết thực vật như rau má mướt, cây ác-ti-sô, cây bưởi, cây việt quất, cây hương thảo và cỏ hậu ngân, các chất chiết nấm men, axit polyglutamic, và tương tự. Được ưu tiên là alanin, serin, glyxin, prolin, hydroxyprolin, glucosamin,

theanin, collagen, collagen peptit, lexithin hydro hóa, axit hyaluronic, êparin, chondroitin, axit lactic, natri pyrolidon cacboxylat, các chất chiết thực vật như rau má mướt, cây ác-ti-sô, cây bưởi, cây việt quất, cây hương thảo và cỏ hậu ngạn, và axit polyglutamic. Trong số chúng, được ưu tiên cụ thể là chứa chất chiết thích hợp của rau má mướt, cây ác-ti-sô hoặc cây bưởi.

Trong trường hợp sử dụng thành phần giữ ẩm, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế thường là 0,00001 đến 10 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn là 0,00001 đến 5 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là 0,0001 đến 5 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, được ưu tiên là trộn lẫn thành phần giữ ẩm theo tỷ lệ tốt hơn là được bổ sung ở lượng là 0,000001 đến 1 phần trọng lượng, và tốt hơn là 0,00001 đến 0,5 phần trọng lượng, dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế.

Ngoài các thành phần trên, chất có hoạt tính bề mặt, thành phần hòa tan, dầu hoặc chất béo, saccarit hoặc thành phần làm tăng sự hút thu qua da còn có thể được trộn lẫn cho chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế. Cụ thể là, bằng cách trộn chất có hoạt tính bề mặt, thành phần hòa tan hoặc dầu hoặc chất béo, có thể cải thiện hơn nữa độ bền của axit ascorbic trong dung môi chứa nước, hiệu quả, và ấn tượng sử dụng.

Các ví dụ về chất có hoạt tính bề mặt được sử dụng ở đây bao gồm các chất có hoạt tính bề mặt không ion khác nhau như POE-các alkyl ete phân nhánh như polyoxyetylen (sau đây được đề cập đến như POE)-octyldodexyl rượu và rượu POE-2-dexyltetradexyl; POE-các alkyl ete như rượu ete POE-oleyl và rượu ete POE-xetyl; các sorbitan este như sorbitan monooleat, sorbitan monoisostearat và sorbitan monolaurat; các POE-sorbitan este như POE-sorbitan

monooleat, POE-sorbitan monoisostearat và POE-sorbitan monolaurat; các este của glycerin axit béo như glycerin monooleat, glycerin monostearat và glycerin monomyristat; POE-các este của glycerin axit béo như POE-glycerin monooleat, POE-glycerin monostearat và POE-glycerin monomyristat; POE-các este của axit béo dầu thầu dầu hydro hóa như POE-dihydrocholesterol este, POE-dầu thầu dầu hydro hóa và POE-isostearat dầu thầu dầu hydro hóa; POE-các alkylaryl ete như POE-octylphenyl ete; glycerin alkyl ete như monoisostearyl glyxeryl ete và monomyristyl glyxeryl ete; và POE-glycerin alkyl ete như POE-monostearyl glyxeryl ete và POE-monomyristyl glyxeryl ete; các este của polyglyxerol axit béo như diglyxeryl monostearat, decaglyxeryl decastearat, decaglyxeryl decaisostearat và diglyxeryl diisostearat; các chất có hoạt tính bề mặt có trong tự nhiên như lexithin, lexithin hydro hóa, xaponin, surfactin natri, cholesterol và các axit mật, và tương tự. Các chất có hoạt tính bề mặt này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc ở dạng kết hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều loại.

Khi chất có hoạt tính bề mặt được sử dụng, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể đến mức không ảnh hưởng đến da và các màng nhầy và không làm giảm hiệu quả theo sáng chế, và nó có thể được chọn lựa phù hợp và được sử dụng trong phạm vi để nó được chứa theo tỷ lệ là 0,01 đến 30 % khối lượng/khối lượng trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế. Xét về độ bền của thành phần hoạt tính trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, ấn tượng từ việc sử dụng trên da và tương tự, tỷ lệ của chất có hoạt tính bề mặt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là 0,5 đến 10 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, tỷ lệ của chất có hoạt tính bề mặt dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng

của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,0001 đến 0,5 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là 0,001 đến 0,4 phần trọng lượng. Hơn thế nữa, xét về khả năng hòa tan ổn định axit ascorbic trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, ví dụ, tỷ lệ của chất có hoạt tính bề mặt dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,001 đến 0,05 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là 0,001 đến 0,04 phần trọng lượng.

Các dầu và chất béo không bị giới hạn cụ thể với điều kiện là chúng được sử dụng như các thành phần của các chất pha chế để dùng bên ngoài trong lĩnh vực về các dược phẩm, các dạng như thuốc hoặc các mỹ phẩm. Các ví dụ của chúng bao gồm các dầu và chất béo tổng hợp như các triglycerit của axit béo chuỗi trung gian; các dầu và chất béo thực vật như dầu đỗ tương, dầu gạo, dầu cải dầu, dầu hạt bông, dầu vừng, dầu cây rum, dầu thầu dầu, dầu ôliu, dầu cacao, dầu cây hoa trà, dầu hướng dương, dầu cọ, dầu lanh, dầu cây tía tô, dầu cây hạt mỡ, dầu cây chai, dầu dừa, sáp Nhật Bản, dầu cây bụi nhỏ, dầu hạt nho và dầu cây bơ; các dầu và chất béo động vật như dầu chồn vizon, dầu lòng đỏ trứng, mỡ bò, chất béo sữa và mỡ lợn; các chất sáp như sáp ong, sáp trắng thu được từ cá nhà táng, mỡ long cừu, sáp thu được từ lá non của cây cọ sáp và sáp candelilla; các hydrocacbon như paraffin lỏng, squalen, squalan, sáp vi tinh thể, sáp xêrexin, sáp paraffin và va-dơ-lin; các axit béo tổng hợp và tự nhiên như axit lauric, axit myristic, axit stearic, axit oleic, axit isostearic và axit behenic; các rượu cao hơn tổng hợp và tự nhiên như xetanol, rượu stearyl, hexyldecanol, octyldecanol và rượu lauryl; các este như isopropyl myristat, isopropyl palmitat, octyldodexyl myristat, octyldodexyl oleat và cholesterol oleat và các ete; dầu

silicon; và tương tự. Các dầu và chất béo này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ.

Khi các dầu và chất béo này được sử dụng, tỷ lệ trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể đến mức không ảnh hưởng đến da và các màng nhầy và không làm giảm hiệu quả theo sáng chế, nó có thể được chọn lựa và sử dụng phù hợp trong phạm vi để nó được chứa theo tỷ lệ là 0,01 đến 70 % khối lượng/khối lượng trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, và xét về độ bền của thành phần hoạt tính trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, ấn tượng khi sử dụng trên da và tương tự, thành phần hoạt tính này được sử dụng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 60 % khối lượng/khối lượng, và tốt hơn nữa là 0,1 đến 50 % khối lượng/khối lượng. Ngoài ra, tỷ lệ của các dầu và chất béo dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) được chứa trong chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 8 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 5 phần trọng lượng. Hơn thế nữa, xét về việc cải thiện độ bền của axit ascorbic, tỷ lệ của các dầu và chất béo dựa vào 1 phần trọng lượng của tổng lượng của thành phần (A) nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1 phần trọng lượng.

Các sacarit không bị giới hạn cụ thể với điều kiện là chúng được sử dụng như các thành phần của các chất pha chế để dùng bên ngoài trong lĩnh vực về các dược phẩm, các dạng như thuốc hoặc các mỹ phẩm. Các ví dụ về các sacarit bao gồm các monosacarit (ví dụ, glucoza, galactoza, mannoza, riboza, arabinoza, xyloza, deoxyriboza, fructoza, ribuloza, lyxoza, và tương tự), các

disacarit (ví dụ, sucroza, trehaloza, lactoza, maltoza, cellobioza, và tương tự), các oligosacarit (ví dụ, lactuloza, raffinosa, pullulan, và tương tự), xeluloza hoặc các dẫn xuất của chúng (ví dụ, metylcelluloza, etylxeluloza, hydroxyetylxeluloza, hydroxypropylxeluloza, cacboxymetylxeluloza, cacboxyetylxeluloza, nitroxeluloza, và tương tự), các polysacarit [ví dụ, axit chondroitin sulfuric, axit hyaluronic, dermatan, heparan, êparin, keratan hoặc muối của chúng (ví dụ, các muối được dùng hoặc được lý dụng như natri chondroitin sulfat, natri hyaluronat, dermatan sulfat, heparan sulfat và keratan sulfat, và tương tự), và tương tự], và các rượu ngọt (ví dụ, mannitol, xylitol, erythritol, pentaerythritol, maltitol, sorbitol, polydextroza, và tương tự), và hơn nữa, xyloza, inositol, dextrin và các dẫn xuất của chúng, mật ong, chất chiết đường đen, và tương tự. Các sacarit này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ.

Đối với chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế, các thành phần khác nhau mà thường được sử dụng như các thành phần của các chất pha chế để dùng bên ngoài trong lĩnh vực về các dược phẩm, các dạng như thuốc, hoặc các mỹ phẩm, như các axit amin, các chất làm giảm sự kích thích, các chất làm đặc, các chất bảo quản, các chất bảo vệ tia cực tím, các phẩm màu, các chất phân tán, các chất điều chỉnh pH, các dầu thơm và tương tự, có thể được chứa khi cần, theo các giới hạn định tính và định lượng mà không làm giảm chất lượng như độ bền về bên ngoài và tính nhót và không làm giảm hiệu quả theo sáng chế. Các thành phần này có thể được chứa riêng rẽ hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại bất kỳ.

Chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế có thể được cung cấp theo các dạng mong muốn khác nhau như hỗn hợp nhão, dạng kem, chất keo, dạng lỏng, nhũ tương, bột nhão mịn, dạng tấm phủ (mang chất nền), sol khí, bụi nước

hoặc tương tự, bằng cách trộn lẫn và pha lẫn (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa, và (C) polyetylen glycol, và các thành phần tùy ý nêu trên khi cần, và hơn nữa, trộn lẫn các dung môi khác, bazo thường được sử dụng của các chất pha chế để dùng bên ngoài hoặc tương tự khi cần. Chúng có thể được sản xuất bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật.

Được ưu tiên cụ thể là chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế là chế phẩm trong mờ hoặc trong suốt thu được bằng axit ascorbic hòa tan và/hoặc muối của chúng. Ở đây, “tính tan” được xác định như sau. Đó là, ví dụ, đề cập đến tính tan với hệ số truyền nằm trong khoảng từ 80 đến 100%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 85 đến 100%, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 90 đến 100%, như hệ số truyền ở bước sóng 700 nm sử dụng máy đo ảnh phổ hoặc quang kế quang điện UV-2450 (được sản xuất bởi SHIMADZU CORPORATION) bằng đo phổ tia cực tím cho thể nhìn thấy được. Hệ số truyền của nước được xác định là 100%. Chế phẩm làm hòa tan theo sáng chế có vẻ bên ngoài trong mờ hoặc trong suốt. Cụ thể hơn, phương pháp đo tính thấm phù hợp với phương pháp được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, phiên bản 16th, [B] Các thử nghiệm chung, 2. Các phương pháp lý học, các phương pháp quang phổ, 2.24 Đo phổ tia cực tím cho thể nhìn thấy được.

Chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế không bị hạn chế, nhưng tốt hơn là ở dạng chất lỏng chứa nước theo tỷ lệ là 0,01 % khối lượng/khối lượng đến 60 % khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là ở dạng chất lỏng chứa nước theo tỷ lệ là 0,01 % khối lượng/khối lượng đến 50 % khối lượng/khối lượng, và

cụ thể tốt hơn là ở dạng chất lỏng chứa nước theo tỷ lệ là 0,1 % khối lượng/khối lượng đến 40 % khối lượng/khối lượng.

Theo một phương án của sáng chế, có thể ngăn chặn sự kết tủa của axit ascorbic hoặc muối của chúng ngay cả trong chế phẩm chứa một lượng nhỏ nước, như được mô tả ở trên. Hơn thế nữa, có thể ngăn chặn sự phân hủy của axit ascorbic.

Tính nhớt

Chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế có thể được cung cấp như một chế phẩm có tính nhớt thích hợp mong muốn cho việc sử dụng của chế phẩm để dùng bên ngoài cụ thể là để áp dụng cho da. Mặc dù tính nhớt của chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, ví dụ, tính nhớt khi được đo ở 25°C sử dụng máy đo độ nhớt kiểu E thường là khoảng 1 đến 300 mPa.s, tốt hơn là khoảng 1 đến 200 mPa.s, tốt hơn nữa là khoảng 1 đến 100 mPa.s, và tốt nhất là khoảng 1 đến 50 mPa.s. Cụ thể hơn, phương pháp đo tính nhớt phù hợp với phương pháp được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, phiên bản 16th, [B] Các thử nghiệm chung, 2. Các phương pháp lý học, Các phương pháp lý học khác, 2.53 Xác định độ nhớt, 2. Phương pháp II Đo độ nhớt bằng máy đo độ nhớt quay tròn, 2.1.3. Máy đo độ nhớt quay tròn kiểu tấm hình nón phẳng (Máy đo độ nhớt kiểu tấm hình nón phẳng).

pH

Chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế thường có tính axit hoặc tính kiềm của pH 1 đến 8, và đáng mong muốn có phạm vi có đặc tính axit tốt hơn là pH 2 đến 7, và tốt hơn nữa là pH 2 đến 6, xét về độ bền của axit ascorbic, sự kích thích ở mức thấp cho da và các màng nhầy, và ấn tượng tốt khi sử dụng trên da.

Sử dụng

Chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế cụ thể là hiệu quả như một chất làm trắng da, chất kháng viêm, và chất chống lão hóa. Ví dụ, nó có các hiệu quả ngăn chặn và xử lý mụn trứng cá, và chống lại sự oxi hóa. Ngoài ra, bằng việc áp dụng cho da, sự trong suốt của da tăng lên, độ ẩm được duy trì, kết cấu được điều chỉnh, và hiệu quả ngăn chặn sự thô ráp được áp dụng trong một vài trường hợp. Hơn thế nữa, các tác dụng của việc tạo thành các lỗ không dễ thấy và việc điều tiết và giữ ẩm cho da và tương tự được áp dụng trong một vài trường hợp, và ít cũng có thể được sử dụng để ngăn chặn và xử lý các vết đốm da.

Chế phẩm để dùng bên ngoài theo sáng chế có thể được sử dụng như các chế phẩm để dùng bên ngoài khác nhau phù hợp với lĩnh vực về các mỹ phẩm, các dược phẩm để dùng bên ngoài hoặc các dạng như thuốc để dùng bên ngoài, như các mỹ phẩm bazơ như tinh chất, mỹ phẩm lỏng dùng cho da, mỹ phẩm chống nắng, mỹ phẩm lỏng dùng cho da như sữa, bột nhão mịn dùng làm mỹ phẩm, mỹ phẩm lỏng, dầu và mặt nạ; các mỹ phẩm hóa trang như kem nền, son bôi môi, kem môi, thuốc bôi mi mắt, phấn mắt, mỹ phẩm làm cho mí mắt nổi bật, chất làm đẹp lông mày và móng tay chân; các chất làm sạch như nước rửa mặt, các chất làm sạch cơ thể và tẩy sạch; các chất chống chảy nhiều mồ hôi, các chất để điều trị chân vận động viên, các thuốc trị ngứa, các chất làm lành vết thương, các chất làm lành vết mổ, các chất tẩy sạch, các thuốc giảm đau kháng viêm, các chất điều trị mụn trứng cá, các hemorrhoit, các chất khử trùng, các chất làm trắng da, và các chất bảo vệ tia tử ngoại. Từ hiệu quả hoạt động trên da, sáng chế tốt hơn là được sử dụng cho các sản phẩm được áp dụng cho bên ngoài da như chất pha chế để dùng bên ngoài da (chất pha chế cho bên ngoài da).

Phương pháp làm ổn định

Sáng chế cũng bao gồm phương pháp để làm ổn định (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic. Theo sáng chế, phương pháp để làm ổn định axit ascorbic có thể đạt được chất pha chế chứa axit ascorbic ở nồng độ cao (ví dụ, 20% hoặc nhiều hơn, 25% hoặc nhiều hơn, hoặc tương tự), bằng cách sử dụng kết hợp (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa, và (C) polyetylen glycol. Đó là, sáng chế liên quan đến phương pháp để truyền độ bền cho chế phẩm để dùng bên ngoài chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, bằng cách sử dụng kết hợp (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa, và (C) polyetylen glycol. Ở đây, sự làm ổn định không bị hạn chế, và nó đề cập rằng độ bền được bảo đảm, ví dụ, ngay cả dưới nhiệt độ cao hoặc nhiệt độ thấp. Cụ thể là, nó đề cập rằng sự kết tủa của axit ascorbic hoặc muối của chúng không được ngăn chặn ngay cả khi ít nhất chế phẩm để dùng bên ngoài được lưu giữ ở 4°C trong 1 tuần, dư tỷ lệ của axit ascorbic là 85% hoặc nhiều hơn ngay cả khi được lưu giữ ở 50°C trong 2 tuần, hoặc tương tự.

Trong phương pháp theo sáng chế, (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa, và (C) polyetylen glycol và các hàm

lượng của chúng là giống như hàm lượng được sử dụng trong chế phẩm để dùng bên ngoài. Hơn thế nữa, sản phẩm đã thu được bằng phương pháp này có thể được sử dụng theo liều lượng được sử dụng thông thường và đã biết và liều được chia thành một đến vài lần mỗi ngày tùy thuộc vào việc sử dụng và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ 1 đến 36, các ví dụ so sánh 1 đến 25

Tiếp theo, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết cùng với việc tham khảo các ví dụ, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ dưới đây. Đơn vị của lượng của mỗi thành phần trong các bảng là % khối lượng/khối lượng.

Các chế phẩm để dùng bên ngoài (Các ví dụ 1 đến 36, các ví dụ so sánh 1 đến 25) có các chế phẩm được thể hiện ở các Bảng 1 đến 12 được cung cấp theo phương pháp thông thường. Các chế phẩm để dùng bên ngoài có các chế phẩm được thể hiện ở các Bảng 1 đến 12 chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, và muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và (C) polyetylen glycol.

Thử nghiệm xác nhận đối với việc ngăn chặn sự kết tủa axit ascorbic

Đánh giá về sự có mặt hoặc không có mặt của sự kết tủa axit ascorbic khi chất pha chế được lưu giữ ở nhiệt độ thấp được quan sát về bên ngoài. Cụ thể là, axit ascorbic được bổ sung cho dung dịch được trộn lẫn của các thành phần khác nhau theo liều lượng (% khối lượng/khối lượng) được mô tả trong bảng liều lượng, và được hòa tan bằng cách trộn và đun nóng hỗn hợp ở 60°C trong 10 phút để điều chế chất pha chế. Chất pha chế được cung cấp được nạp vào chai thủy tinh trong suốt, và chai thủy tinh được giữ ở 4°C dưới các điều

kiện chấn sáng và được lưu giữ trong 1 tuần hoặc 8 tuần, sau đó từng dung dịch thử nghiệm được quan sát về bên ngoài để xác định sự có mặt hoặc không có mặt của sự kết tủa tinh thể.

Tiêu chuẩn đánh giá

○: Các điều kiện trong đó các chất kết tủa không thể xác nhận được về bên ngoài

×: Các điều kiện trong đó các chất kết tủa có thể xác nhận được về bên ngoài

Thử nghiệm độ bền Axit ascorbic

Các chất pha chế của các ví dụ và các ví dụ so sánh 1 và 2 được để lại ở 50°C trong 2 tuần, và tỷ lệ dư (%) của axit ascorbic được đo bằng HPLC. Lượng của axit ascorbic trong mẫu dung dịch được xác định bằng cách phân phát 2,0 g từ mẫu dung dịch, lượng này pha loãng với nước tinh khiết và dung dịch chứa nước mercaptoetanol (1000:1), và áp dụng lượng này như một mẫu đo trên HPLC được sản xuất bởi Agilent (pha động: axetonitril/0,02 M dung dịch phosphat (pH 3,0) (1:9), bước sóng dò của sự thấm hút: 270 nm) được trang bị với cột pha ngược (CAPCELL PAK C18 SG120, được sản xuất bởi Shiseido Co., Ltd.) và lượng đo của L-axit ascorbic được chứa trong dung dịch.

Đối với việc đo, axit dehydroascorbic được chuyển hóa thành L-axit ascorbic bằng cách đặt dung dịch mẫu với sự có mặt của mercaptoetanol như một chất khử, và tổng lượng của cả hai được đo như lượng của L-axit ascorbic. Khi lượng axit ascorbic trong mẫu dung dịch được lưu giữ ở 4°C trong 2 tuần được xác định như 100, tỷ lệ dư axit ascorbic (%) được biểu thị như tỷ lệ của lượng axit ascorbic trong mẫu dung dịch sau khi lưu trữ ở 50°C trong 2 tuần (Công thức 1).

Tỷ lệ dư axit ascorbic (%) = $\frac{\text{Giá trị axit ascorbic định lượng ở } 50^{\circ}\text{C} \cdot 2W \text{ mẫu lưu trữ}}{\text{Giá trị axit ascorbic định lượng ở } 4^{\circ}\text{C} \cdot 2W \text{ mẫu lưu trữ}} \times 100$

Công thức (1)

Các kết quả của chế phẩm công thức trong đó axit ascorbic, axit 3-O-ethyl ascorbic và polyetylen glycol (sau đây cũng được đề cập đến như PEG) được trộn lẫn được thể hiện ở các Bảng 1 và 2. W trong các Bảng thể hiện (các) tuần. Ví dụ, 1W là 1 tuần, và 8W là 8 tuần.

Bảng 1

Tên thành phần	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4
Axit ascorbic	20	20	20	20
axit 3-O-ethyl ascorbic	0,5	0,5	0,5	0,5
Nước tinh khiết	20	20	20	20
PEG200	59,5	-	-	-
PEG300	-	59,5	-	-
PEG400	-	-	59,5	-
PEG600	-	-	-	59,5
Tổng số	100	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○
4°C1W	○	○	○	○

(Sự kết tủa axit ascorbic)				
4°C8W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○	○
Tỷ lệ dư axit ascorbic	98	99	97	98

Bảng 2

Tên thành phần	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7
Axit ascorbic	25	25	25
axit 3-O-etyl ascorbic	0,5	0,5	0,5
Nước tinh khiết	20	20	20
PEG200	54,5	-	-
PEG300	-	54,5	-
PEG400	-	-	54,5
Tổng số	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○
4°C1W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○

Có thể thấy rằng axit ascorbic có thể được trộn lẫn ổn định bằng cách kết hợp axit ascorbic, axit 3-O-etyl ascorbic và PEG. Hơn thế nữa, có thể thấy rằng tỷ lệ dư của axit ascorbic là cũng cao.

Bảng 3

Tên thành phần	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15
Axit ascorbic	20	25	20	25	20	25	20	25
Trimethylglyxin	5	5	5	5	5	5	5	5
axit 3-O-etyl ascorbic	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nước tinh khiết	20	20	20	20	20	20	20	20
PEG200	54,5	49,5	-	-	-	-	-	-
PEG300	-	-	54,5	49,5	-	-	-	-
PEG400	-	-	-	-	54,5	49,5	-	-
PEG600	-	-	-	-	-	-	54,5	49,5
Tổng số	100	100	100	100	100	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○	○	○	○	○
4°C1W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○	○	○	○	○	○
4°C8W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○	○	○	○	○	○

Tỷ lệ dư axit ascorbic	100	95	98	95	98	95	97	87
------------------------	-----	----	----	----	----	----	----	----

Bảng 4

Tên thành phần	Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ 18	Ví dụ 19	Ví dụ 20	Ví dụ 21	Ví dụ 22	Ví dụ 23
Axit ascorbic	20	25	20	25	20	25	20	25
Trimethylglyxin	5	5	5	5	5	5	5	5
Dietylen glycol monoethyl ete	30	30	30	30	30	30	30	30
axit 3-O-etyl ascorbic	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nước tinh khiết	20	20	20	20	20	20	20	20
PEG200	24,5	19,5	-		-	-	-	-
PEG300	-	-	24,5	19,5	-	-	-	-
PEG400	-	-	-	-	24,5	19,5	-	-
PEG600	-	-	-	-	-	-	24,5	19,5
Tổng số	100	100	100	100	100	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○	○	○	○	○
4°C1W	○	○	○	○	○	○	○	○

(Sự kết tủa axit ascorbic)								
4°C8W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○	○	○	○	○	○
Tỷ lệ dư axit ascorbic	94	97	92	92	96	97	-	99

Như được thể hiện ở các Bảng 3 và 4, có thể thấy rằng, trong trường hợp chế phẩm công thức trong đó axit ascorbic, axit 3-O-ethyl ascorbic, PEG, và trimethylglyxin được trộn lẫn, sự kết tủa không được phát hiện ra ở 4°C 8W ngay cả ở 25% chất pha chế axit ascorbic. Đã được thể hiện rằng, bằng cách kết hợp axit ascorbic, axit 3-O-ethyl ascorbic, PEG và trimethylglyxin, axit ascorbic còn có thể được trộn lẫn ổn định hơn ở nồng độ cao ngay cả khi được để lại, ví dụ, ở 4°C trong 8 tuần.

Hệ số truyền ở bước sóng đo là 700 nm của tất cả các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ là giữa 90% và 100%.

Ngoài ra, trong chế phẩm chứa axit ascorbic trong đó hỗn hợp dung môi của các loại PEG khác nhau và nước và axit ascorbic và axit 3-O-ethyl ascorbic được trộn lẫn không bị phân hủy L-axit ascorbic ngay cả khi được lưu giữ dưới trạng thái nhiệt độ cao, và các ví dụ đã thể hiện độ bền tuyệt vời qua thời gian dài. Cụ thể là, đối với các chế phẩm chứa 20% và 25% axit ascorbic, nó đã thể hiện độ bền cao khi được so sánh với các ví dụ so sánh 1 và 2 được mô tả sau, mà chỉ bao gồm axit ascorbic và nước. Kết quả là, có thể thấy rằng axit ascorbic được giữ lại ổn định trong trung gian chứa nước chứa PEG.

Hơn thế nữa, chế phẩm công thức trong đó nồng độ cao của axit

ascorbic, axit 3-O-ethyl ascorbic, PEG, và trimetylglyxin được trộn lẫn được cung cấp.

Bảng 5

Tên thành phần	Ví dụ 24	Ví dụ 25	Ví dụ 26	Ví dụ 27
Axit ascorbic	30	30	30	30
Trimetylglyxin	5	5	5	5
axit 3-O-ethyl ascorbic	1	1	1	1
Nước tinh khiết	20	20	20	20
Dietylen glycol monoethyl ete	10	10	-	-
1, 3-PG	-	10	-	10
PEG200	34	24	44	34
Tổng số	100	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○
4°C•1W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○	○
4°C•8W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○	○

Kết quả là, ngay cả với 30% chất pha chế axit ascorbic, đã được thể hiện rằng, bằng cách kết hợp axit ascorbic, axit 3-O-ethyl ascorbic, PEG và trimetylglyxin, axit ascorbic có thể được trộn lẫn ổn định ở nồng độ cao ngay cả khi được để lại,

ví dụ, ở 4°C trong 8 tuần. Hệ số truyền ở bước sóng đo là 700 nm của tất cả các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ của Bảng 5 là giữa 90% và 100%.

Mặt khác, ngay cả trong chế phẩm công thức chứa axit ascorbic ở nồng độ khá thấp, các vấn đề như sự kết tủa của axit ascorbic và tương tự không được phát hiện. Ví dụ, các kết quả của việc điều chế các chế phẩm công thức chứa 3% đến 10% axit ascorbic, axit 3-O-ethyl ascorbic, và PEG và việc kiểm tra các chế phẩm công thức được thể hiện ở Bảng 6.

Bảng 6

Tên thành phần	Ví dụ 28	Ví dụ 29	Ví dụ 30
Axit ascorbic	3	5	10
axit 3-O-ethyl ascorbic	0,1	0,1	0,1
Nước tinh khiết	1	1	1
PEG200	95,9	93,9	88,9
Tổng số	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○
4°C•1W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○
4°C•8W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○
Tỷ lệ dư axit ascorbic	96	98	99

Do đó, nó có thể được xác nhận rằng 3% đến 10% chất pha chế axit

ascorbic không có sự kết tủa của axit ascorbic ở 4°C trong 2 tuần, trong các chế phẩm công thức chứa axit ascorbic, axit 3-O-etyl ascorbic, và PEG. Hệ số truyền ở bước sóng đo là 700 nm của tất cả các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ của Bảng 6 là giữa 90% và 100%. Ngoài ra, L-axit ascorbic không bị phân hủy ngay cả khi được lưu giữ dưới trạng thái nhiệt độ cao, và các ví dụ đã thể hiện độ bền tuyệt vời qua thời gian dài. Cụ thể là, đối với các chế phẩm chứa 3%, 5%, và 10% axit ascorbic, nó đã thể hiện độ bền cao khi được so sánh với các ví dụ so sánh 23 đến 25 chỉ bao gồm axit ascorbic và nước.

Ngoài ra, sự kết tủa của axit ascorbic đã không được phát hiện ngay cả trong chế phẩm công thức chứa nồng độ khá thấp của PEG. Ví dụ, các kết quả của việc điều chế các chế phẩm công thức chứa axit ascorbic, axit 3-O-etyl ascorbic, và 1 đến 10% PEG và việc kiểm tra các chế phẩm công thức được thể hiện ở Bảng 7.

Bảng 7

Tên thành phần	Ví dụ 31	Ví dụ 32	Ví dụ 33	Ví dụ 34	Ví dụ 35	Ví dụ 36
Axit ascorbic	25	25	25	25	25	25
Trimethylglyxin	5	5	5	5	5	5
Dietylen glycol monoethyl ete	48,5	44,5	39,5	48	44	39
axit 3-O-etyl ascorbic	0,5	0,5	0,5	1	1	1
Nước tinh khiết	20	20	20	20	20	20
PEG400	1	5	10	1	5	10

Tổng số	100	100	100	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○	○	○
4°C1W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○	○	○	○
4°C8W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	○	○	○	○

Do đó, có thể xác nhận rằng axit ascorbic không được kết tủa ở 4°C trong 8 tuần, ngay cả trong chế phẩm công thức sử dụng nồng độ khá cao của axit ascorbic và các nồng độ khác nhau của polyetylen glycol. Hệ số truyền ở bước sóng đo là 700 nm của tất cả các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ của Bảng 7 là giữa 90% và 100%.

Tiếp theo, các ví dụ so sánh khác nhau về thử nghiệm xác nhận đối với việc ngăn chặn sự kết tủa axit ascorbic được thể hiện ở các Bảng 8 đến 11.

Bảng 8

Tên thành phần	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6
Axit ascorbic	20	25	20	25	20	25
Dietylen glycol monoetyl ete	-	-	-	-	60	55
1,3-Butylen glycol	-	-	60	55	-	-
Nước tinh khiết	80	75	20	20	20	20
Tổng số	100	100	100	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○	○	○
4°C1W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	○	×	×	×	×
4°C8W (Sự kết tủa axit ascorbic)	○	×	×	×	×	×
Tỷ lệ dư axit ascorbic	82	77	-	-	-	-

Bảng 9

Tên thành phần	Ví dụ so sánh 7	Ví dụ so sánh 8	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ so sánh 10
Axit ascorbic	20	25	20	25
Dietylen glycol monoethyl ete	-	-	59,5	54,5
Axit ascorbic glucosit	0,5	0,5	-	-
axit 3-O-etyl ascorbic	-	-	0,5	0,5
PEG400	59,5	54,5	-	-
Nước tinh khiết	20	20	20	20
Tổng số	100	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○
4°C1W (Sự kết tủa axit ascorbic)	×	×	○	×
4°C8W (Sự kết tủa axit ascorbic)	×	×	×	×

Bảng 10

Tên thành phần	Ví dụ so sánh 11	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13	Ví dụ so sánh 14	Ví dụ so sánh 15	Ví dụ so sánh 16	Ví dụ so sánh 17	Ví dụ so sánh 18
Axit ascorbic	20	25	20	25	20	25	20	25
Nước tinh khiết	20	20	20	20	20	20	20	20
PEG200	60	55	-	-	-	-	-	-
PEG300	-	-	60	55	-	-	-	-
PEG400	-	-	-	-	60	55	-	-
PEG600	-	-	-	-	-	-	60	55
Tổng số	100	100	100	100	100	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	×	×	×	×	○	×	○	○
4°C1W (Sự kết tủa axit ascorbic)	×	×	×	×	×	×	×	×
4°C8W	×	×	×	×	×	×	×	×

(Sự kết tủa axit ascorbic)								
----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Bảng 11

Tên thành phần	Ví dụ so sánh 19	Ví dụ so sánh 20	Ví dụ so sánh 21	Ví dụ so sánh 22
Axit ascorbic	20	25	20	25
axit 3-O-etyl ascorbic	0,1	0,1	0,5	0,5
1,3-Butylen glycol	59,9	54,9	59,5	54,5
Nước tinh khiết	20	20	20	20
Tổng số	100	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○
4°C1W (Sự kết tủa axit ascorbic)	×	×	×	×
4°C8W (Sự kết tủa axit ascorbic)	×	×	×	×

Bảng 12

Tên thành phần	Ví dụ so sánh 23	Ví dụ so sánh 24	Ví dụ so sánh 25
Axit ascorbic	3	5	10
axit 3-O-etyl ascorbic	-	-	-
Nước tinh khiết	97	95	90
PEG200	-	-	-
Tổng số	100	100	100
Tính tan ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○
Tỷ lệ dư axit ascorbic	82	82	81

Từ các kết quả nêu trên, có thể thấy rằng axit ascorbic được giữ lại ổn định trong trung gian chứa nước chứa PEG. Đó là, có thể thấy rằng các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ đạt được cả đặc tính ngăn chặn sự kết tủa và ngăn chặn sự phân hủy của axit ascorbic.

Ví dụ thử nghiệm tham khảo 1: Thử nghiệm hút thu qua da axit ascorbic

Khả năng hút thu qua da của chế phẩm để dùng bên ngoài theo một vài phương án theo sáng chế được kiểm tra lại. Bằng cách cải thiện khả năng hút thu qua da, axit ascorbic thâm thấu vào bên trong da, do đó hiệu quả chống lão hóa cao hơn như một chất pha chế có thể xảy ra. Đó là, trong một vài trường hợp, có thể áp dụng tác dụng của axit ascorbic sâu vào trong lớp sừng.

Khả năng hút thu qua da của axit ascorbic đối với các chế phẩm để dùng bên ngoài được cung cấp trong các ví dụ 17, 19, và 21 được xác nhận bằng cách

đo axit ascorbic được thẩm thấu qua hồ chứa của tế bào Franz trong hệ kín vô hạn.

Cụ thể là, một thanh khuấy được đặt trong tế bào Franz (PermeGear, Inc., lớp bọc-loại tĩnh được bọc-sạch-9 mm, 5 mL, diện tích thẩm thấu 0,64 cm²), và 5 mL của 0,1% dung dịch chứa nước mercaptoetanol còn được phun trong đó, sau đó màng Strat-M (được sản xuất bởi Merck Millipore) được xen vào giữa tế bào Franz và phần tử cho chứa trong cốc mờ và được cố định bằng kẹp. Để tạo thành hệ kín vô hạn, 1 mL mỗi trong các mẫu thử nghiệm (các chế phẩm để dùng bên ngoài) được đặt trên phần tử cho chứa trong cốc, và thay đổi bằng sự bay hơi của mẫu được ngăn chặn bằng lá nhôm.

Lò nhiệt tĩnh được bố trí ở 37°C và buồng nhiệt tĩnh và các tế bào Franz được liên kết với nhau theo chuỗi với một ống silicon để dung dịch hồ chứa được giữ ở nhiệt độ ổn định. Mỗi tế bào Franz được bố trí trong một thìa khuấy, việc khuấy được bắt đầu ở 400 vòng/phút, và thử nghiệm được bắt đầu. Sau 8 giờ từ khi bắt đầu khuấy, 200 uL dung dịch hồ chứa được lấy mẫu và lượng axit ascorbic trong dung dịch hồ chứa được đo bằng HPLC. Việc dò axit ascorbic bằng HPLC được thực hiện sử dụng cột pha ngược (CAPCELL PAK C18 SG120, được sản xuất bởi Shiseido Co., Ltd.) ở bước sóng 270 nm sử dụng máy đo hấp thụ cực tím, và lượng được tính từ đường cong định cỡ.

Các kết quả được thể hiện ở Fig. 1. Như được thể hiện ở Fig. 1, đã phát hiện ra rằng khả năng hút thu qua da của chế phẩm để dùng bên ngoài của các ví dụ này là rất tuyệt vời.

Các ví dụ 37 đến 65, Các ví dụ so sánh 26 đến 32

Các chế phẩm để dùng bên ngoài (các ví dụ 37 đến 65, các ví dụ so sánh 26 đến 32) có các chế phẩm được thể hiện ở các Bảng 13 đến 19 được cung cấp

theo phương pháp thông thường. Đơn vị của lượng của mỗi thành phần trong các bảng là % khối lượng/khối lượng. Các chế phẩm để dùng bên ngoài có các chế phẩm được thể hiện ở các Bảng 13 đến 19 chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, (B-2) lexithin được hydroxyl hóa và (C) polyetylen glycol. Hơn thế nữa, chế phẩm để dùng bên ngoài chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, và muối của axit 3-O-ethyl ascorbic như thành phần (B) cũng được cung cấp.

Thử nghiệm xác nhận đối với việc ngăn chặn sự kết tủa axit ascorbic

Theo cùng cách như ở các đánh giá của các ví dụ 1 đến 36, thử nghiệm xác nhận đối với việc ngăn chặn sự kết tủa axit ascorbic được thực hiện để xác định sự có mặt hoặc không có mặt sự kết tủa tinh thể.

Các kết quả của chế phẩm công thức trong đó axit ascorbic, lexithin được hydroxyl hóa (NIKKOL LECINOL SH-50, NIKKOL LECINOL WS-50, được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.) và polyetylen glycol (sau đây cũng được đề cập đến như PEG) được trộn lẫn được thể hiện ở Bảng 13. Nghĩa của W và số sau polyetylen glycol trong bảng là giống như trong các Bảng 1 đến 12.

Bảng 13

Tên thành phần	Ví dụ 37	Ví dụ 38	Ví dụ 39	Ví dụ 40	Ví dụ 41	Ví dụ 42	Ví dụ 43	Ví dụ 44
Axit ascorbic	3	5	10	20	3	5	10	20
NIKKOL LECINOL SH-50	0,1	0,1	0,1	0,5	-	-	-	-
NIKKOL LECINOL WS-50	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,5
Nước tinh khiết	1	1	1	20	1	1	1	20
PEG200	95,9	93,9	88,9	59,5	95,9	93,9	88,9	59,5
Tổng số	100	100	100	100	100	100	100	100
Ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○	○	○	○	○
4°C•1W	○	○	○	○	○	○	○	○
4°C•2W	○	○	○	○	○	○	○	○

Có thể thấy rằng axit ascorbic có thể được chứa ổn định bằng cách kết hợp axit ascorbic, lexitin được hydroxyl hóa và PEG. Trong số chúng, khi chế phẩm chứa nồng độ cao của axit ascorbic của Ví dụ 44 được thử nghiệm tiếp lên

đến 8 tuần, đã được xác nhận rằng axit ascorbic không kết tủa.

Hơn thế nữa, các chế phẩm chứa các nồng độ cao hơn của axit ascorbic được cung cấp.

Bảng 14

Tên thành phần	Ví dụ 45	Ví dụ 46	Ví dụ 47	Ví dụ 48	Ví dụ 49	Ví dụ 50	Ví dụ 51	Ví dụ 52
Axit ascorbic	20	25	20	25	20	25	20	25
NIKKOL LECINOL WS- 50	0,5	0,5	0,5	0,5	-	-	0,5	0,5
NIKKOL LECINOL SH50	-	-	-	-	0,5	0,5	-	-
Trimethylglyxin	5	5	5	5	5	5	5	5
Nước tinh khiết	20	20	20	20	20	20	20	20
PEG200	-	-	-	-	54,5	49,5	54,5	49,5
PEG400	54,5	49,5	-	-	-	-	-	-
PEG600	-	-	54,5	49,5	-	-	-	-
Tổng số	100	100	100	100	100	100	100	100
Ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○	○	○	○	○
4°C•1W	○	○	○	○	○	○	○	○

4°C•2W	○	○	○	○	○	○	○	○
4°C•8W	○	○	○	○	○	○	○	○

Đã được thể hiện rằng, bằng cách kết hợp axit ascorbic, lexithin được hydroxyl hóa, PEG và trimetylglyxin, axit ascorbic còn có thể được chứa ổn định ở nồng độ cao ngay cả khi nó được để lại, ví dụ, ở 4°C trong 8 tuần. Hệ số truyền ở bước sóng đo là 700 nm của tất cả các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ là giữa 90% và 100%.

Bảng 15

Tên thành phần	Ví dụ 53	Ví dụ 54	Ví dụ 55	Ví dụ 56
Axit ascorbic	20	25	20	25
NIKKOL LECINOL SH50	0,5	0,5	-	-
NIKKOL LECINOL WS-50	-	-	0,5	0,5
Trimetylglyxin	5	5	5	5
Dietylen glycol monoethyl ete	30	30	30	30
Nước tinh khiết	20	20	20	20
PEG200	24,5	19,5	24,5	19,5
Tổng số	100	100	100	100
Ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○
4°C•1W	○	○	○	○

4°C•2W	○	○	○	○
4°C•8W	○	○	○	○

Đã được thể hiện rằng, bằng cách kết hợp axit ascorbic, lexithin được hydroxyl hóa, PEG, trimetyl glyxin và dietylen glycol monoetyl ete, axit ascorbic còn có thể được chứa ổn định ở nồng độ cao ngay cả khi nó được để lại, ví dụ, ở 4°C trong 8 tuần.

Mặt khác, hệ số truyền ở bước sóng đo là 700 nm của tất cả các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ là giữa 90% và 100%.

Các ví dụ so sánh khác nhau về thử nghiệm xác nhận đối với việc ngăn chặn sự kết tủa axit ascorbic được thể hiện ở Bảng 16.

Bảng 16

Tên thành phần	Ví dụ so sánh 26	Ví dụ so sánh 27	Ví dụ so sánh 28	Ví dụ so sánh 29	Ví dụ so sánh 30	Ví dụ so sánh 31	Ví dụ so sánh 32
Axit ascorbic	10	20	20	20	20	-	-
VC Glucozit **	-	-	-	-	-	20	20
Glyxerin cô đặc	-	0,5	-	-	-	-	-
NIKKOL LECINOL SH50	-	-	-	0,5		0,5	

NIKKOL LECINOL WS-50	-	-	-	-	0,5		0,5
NIKKOL LECINOL S-10*	-	-	0,5	-	-	-	-
1,3- Butylen glycol	89	-	-	60	60	-	-
Nước tinh khiết	1	20	20	20	20	20	20
PEG200	-	59,5	59,5	-	-	59,5	59,5
Tổng số	100	100	100	100	100	100	100
Ngay lập tức sau khi pha chế	×	○	Không thể đạt được chất pha chế	Không thể đạt được chất pha chế	Không thể đạt được chất pha chế	△	△
4°C•1W	×	×	-	-	-	×	×
4°C•2W	×	×	-	-	-	×	×

Trong bảng, *LECINOL S-10 là lexithin hydro hóa, sản phẩm được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd. **VC glucosit là axit ascorbic glucosit.

Từ các kết quả của các ví dụ so sánh, có thể thấy rằng cả hai thành phần lexithin được hydroxyl hóa và PEG là cần thiết cho việc ngăn chặn sự kết tủa của axit ascorbic. Trong trường hợp sử dụng lexithin hydro hóa thay thế cho

lexithin được hydroxyl hóa, không thể đạt được chất pha chế của chế phẩm. Tương tự, ngay cả khi 1,3-butylen glycol được sử dụng ở lượng tương tự thay thế cho PEG, không thể đạt được chất pha chế của chế phẩm. Đã được xác nhận rằng hệ số truyền là nhỏ hơn 85% khi đo ngay lập tức sau khi sản xuất, theo các ví dụ so sánh bất kỳ mà có thể được cung cấp.

Tiếp theo, chế phẩm chứa axit 3-O-ethyl ascorbic bổ sung vào axit ascorbic, lexithin được hydroxyl hóa và PEG được cung cấp như một thành phần bổ sung, và việc kiểm tra sự lưu trữ tương tự được thực hiện. Các kết quả được thể hiện ở các Bảng 17 đến 19.

Bảng 17

Tên thành phần	Ví dụ 57	Ví dụ 58
Axit ascorbic	20	20
NIKKOL LECINOL SH50	0,5	-
NIKKOL LECINOL WS-50	-	0,5
axit 3-O-ethyl ascorbic	0,5	0,5
Nước tinh khiết	20	20
PEG200	59	59
Tổng số	100	100
Ngay lập tức sau khi pha chế	○	○
4°C•1W	○	○
4°C•2W	○	○

4°C•8W	○	○
--------	---	---

Đã được thể hiện rằng 20% axit ascorbic có thể được chứa ổn định trong các chế phẩm chứa axit ascorbic, lexitin được hydroxyl hóa, PEG và axit 3-O-ethyl ascorbic ngay cả khi được để lại, ví dụ, ở 4°C trong 8 tuần. Hệ số truyền ở bước sóng đo là 700 nm của tất cả các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ là giữa 90% và 100%.

Bảng 18

Tên thành phần	Ví dụ 59	Ví dụ 60	Ví dụ 61	Ví dụ 62
Axit ascorbic	30	30	30	30
NIKKOL LECINOL WS-50	0,5	0,5	0,5	0,5
axit 3-O-etyl ascorbic	1,0	1,0	1,0	1,0
Trimethylglyxin	5	5	5	5
Dietylen glycol monoetyl ete	10	10	10	-
1,3-Propandiol	-	10	20	-
Nước tinh khiết	20	20	20	20
PEG200	33,5	23,5	13,5	43,5
Tổng số	100	100	100	100
Ngay lập tức sau khi pha chế	○	○	○	○
4°C•1W	○	○	○	○
4°C•2W	○	○	○	○

4°C•8W	☐	☐	☐	☐
--------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Bảng 19

Tên thành phần	Ví dụ 63	Ví dụ 64	Ví dụ 65
Axit ascorbic	25	25	25
NIKKOL LECINOL WS-50	0,5	0,5	0,5
Trimethylglyxin	5	5	5
Dietylen glycol monoethyl ete	48,5	44,5	39,5
Nước tinh khiết	20	20	20
PEG400	1	5	10
Tổng số	100	100	100
Ngay lập tức sau khi pha chế	☐	☐	☐
4°C•1W	☐	☐	☐
4°C•8W	☐	☐	☐

Đã được thể hiện rằng 25% hoặc 30% axit ascorbic có thể được chứa ổn định trong các chế phẩm chứa axit ascorbic, lecithin được hydroxyl hóa, PEG và axit 3-O-ethyl ascorbic ngay cả khi được để lại, ví dụ, ở 4°C trong 8 tuần. Hệ số truyền ở bước sóng đo là 700 nm của tất cả các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ là giữa 90% và 100%.

Các ví dụ chế phẩm công thức

Các ví dụ chế phẩm công thức được thể hiện ở các Bảng 20 đến 24 dưới đây. Mỗi trong các ví dụ chế phẩm công thức là chế phẩm để dùng bên ngoài

dạng lỏng có hệ số truyền là 90% đến 100% ở bước sóng đo là 700 nm, và có thể được sử dụng thích hợp đối với các mỹ phẩm lỏng dùng cho da, tinh dầu, và tương tự. Tất cả các lượng trong các ví dụ chế phẩm công thức là % khối lượng/khối lượng.

Bảng 20

Tên thành phần	Ví dụ chế phẩm công thức 1	Ví dụ chế phẩm công thức 2	Ví dụ chế phẩm công thức 3	Ví dụ chế phẩm công thức 4
Axit ascorbic	3	10	20	25
axit 3-O-etyl ascorbic	0,1	0,2	0,5	1
PEG200	-	-	-	40
PEG300	-	20	-	-
PEG400	-	-	35	-
PEG600	10	-	-	-
Trimethylglyxin	1	-	3	3
Dietylen glycol monoethyl ete	15	20	30	-
1,3-Propandiol	-	-	-	-
Nước tinh khiết	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Dầu thơm	0,5	0,3	-	0,1
Chất chiết quả chanh	0,1	-	-	0,5

Chất chiết quả bưởi	-	0,5	-	-
Tinh chất Sơ ri	-	-	0,1	-
Tổng số	100	100	100	100

Bảng 21

Tên thành phần	Ví dụ chế phẩm công thức 5	Ví dụ chế phẩm công thức 6	Ví dụ chế phẩm công thức 7	Ví dụ chế phẩm công thức 8	Ví dụ chế phẩm công thức 9
Axit ascorbic	25	25	25	30	30
axit 3-O-ethyl ascorbic	0,5	1	1	1	1
PEG200	25	10	10	20	-
PEG300	-	-	15	-	10
PEG400	-	15	-	-	-
PEG600	-	-	-	15	5
Trimethylglyxin	5	10	10	5	5
Dietylen glycol monoethyl ete	30	10	10	-	35
1,3-Propandiol	-	-	5	10	-
Nước tinh khiết	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Dầu thơm	0,3	0,1	0,4	0,1	0,5

Chất chiết quả chanh	-	-	-	0,1	-
Chất chiết quả bưởi	0,5	-	-	-	-
Tinh chất Sơ ri	-	0,5	0,2	0,3	0,3
Tổng số	100	100	100	100	100

Bảng 22

Tên thành phần	Ví dụ chế phẩm công thức 10	Ví dụ chế phẩm công thức 11	Ví dụ chế phẩm công thức 12	Ví dụ chế phẩm công thức 13	Ví dụ chế phẩm công thức 14
Axit ascorbic	15	20	20	25	25
axit 3-O-etyl ascorbic	0,1	0,5	1	1	2
PEG200	-	3		4	
PEG300	-		5	4	5
PEG400	5	3	-	5	5
PEG600	-	-	5	-	5
PEG1500	-	2	-	-	-
Trimetyl glyxin	3	4	5	5	7
Dietylen glycol monoetyl ete	45	40	35	25	25
1,3-Propandiol	5	-	3	2	-
Dipropylen glycol	5	5	3	2	-

Nước tinh khiết	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Dầu thơm	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5
Chất chiết quả chanh	-	0,2	0,3	0,2	-
Chất chiết quả bưởi	2	-	0,2	0,2	-
Tinh chất Sơ ri		0,3	-	0,1	0,5
Tổng số	100	100	100	100	100

Bảng 23

Tên thành phần	Ví dụ chế phẩm công thức 15	Ví dụ chế phẩm công thức 16	Ví dụ chế phẩm công thức 17	Ví dụ chế phẩm công thức 18	Ví dụ chế phẩm công thức 19	Ví dụ chế phẩm công thức 20	Ví dụ chế phẩm công thức 21	Ví dụ chế phẩm công thức 22	Ví dụ chế phẩm công thức 23
Axit ascorbic	3	10	20	25	25	30	30	35	40
NIKKOL LECINOL WS-50	0,1	0,2	0,5	1,0	-	-	-	-	-
NIKKOL LECINOL SH-50	-	-	-	-	0,3	0,5	1	1	1
PEG200	-	-	-	50	25	10	30	5	1
PEG300	-	20	-	-	-	-	20	-	10
PEG400	-	-	35	-	-	20	-	10	10

PEG600	10	-	-	-	-	-	-	-	10	-
Trimethylglyxin	1	-	3,0	5	-	-	5	10	-	5
Dietylen glycol monoethyl ete	10	20	30	-	-	-	-	-	-	-
axit 3-O-etyl ascorbic	-	-	-	-	-	-	0,5	1	-	-
Dầu thơm	0,1	0,3	0,5	-	-	0,1	0,5	0,3	-	-
Chất chiết quả chanh	0,1	-	-	0,3	-	-	-	0,5	-	-
Chất chiết quả bưởi	-	0,01	-	-	-	0,3	-	-	0,5	-
Tinh chất Sơ ri	-	-	0,1	-	-	-	0,3	-	-	0,5
Nước tinh khiết	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Tổng số	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Bảng 24

Tên thành phần	Ví dụ chế phẩm công thức 24	Ví dụ chế phẩm công thức 25	Ví dụ chế phẩm công thức 26
Axit ascorbic	30	30	40
NIKKOL LECINOL WS-50	-	1	-
NIKKOL LECINOL SH-50	-	-	1
PEG200	0,5	-	-
PEG300	-	-	-
PEG400	-	1	-
PEG600	-	-	3
Trimetyl glyxin	1	1	1
1,3-Propandiol	20	5	5
Dietylen glycol monoetyl ete	10	10	20
Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol	0,2	0,2	0,2
axit 3-O-etyl ascorbic	1	-	1
Dầu thơm	0,1	0,1	0,3
Chất chiết quả chanh	-	0,1	-

Chất chiết quả bưởi	-	-	0,5
Tinh chất Sơ ri	0,1	-	-
Nước tinh khiết	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp
Tổng số	100	100	100

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để dùng bên ngoài (ngoại trừ chế phẩm nhũ tương để dùng bên ngoài da chứa phospholipit) chứa:

(A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, nồng độ của thành phần này là nằm trong khoảng từ 3% khối lượng/khối lượng đến 40% khối lượng/khối lượng;

(B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic; và lexithin được hydroxyl hóa; và

(C) polyetylen glycol.

2. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa (D) betain trọng lượng phân tử thấp.

3. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này còn chứa (E) glycol etc.

4. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm này còn chứa (F) rượu đường.

5. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó (B) là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic và muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lexithin được hydroxyl hóa.

6. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic và muối của axit 3-O-ethyl ascorbic với lượng 0,005% khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn.

7. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này chứa lexithin được hydroxyl hóa với lượng 0,005% khối

lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn.

8. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm này chứa (C) polyetylen glycol với lượng 0,01% khối lượng/khối lượng hoặc nhiều hơn.

9. Chế phẩm để dùng bên ngoài theo điểm 1, trong đó chế phẩm để dùng bên ngoài là chế phẩm để dùng bên ngoài được hòa tan có hệ số truyền ở bước sóng 700 nm là nằm trong khoảng từ 85% đến 100%.

10. Phương pháp để tạo độ ổn định cho chế phẩm để dùng bên ngoài bằng cách tạo ra chế phẩm chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, bằng cách sử dụng kết hợp (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic và muối của axit ascorbic, trong đó nồng độ của thành phần này là nằm trong khoảng từ 3% khối lượng/khối lượng đến 40% khối lượng/khối lượng, (B) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-O-ethyl ascorbic, muối của axit 3-O-ethyl ascorbic, và lecithin được hydroxyl hóa, và (C) polyetylen glycol.

Fig. 1

