



(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)



1-0031595

(51)⁷ C07C 13/39; A61K 8/00

(13) B

(21) 1-2016-01292

(22) 11/09/2014

(86) PCT/EP2014/069424 11/09/2014

(87) WO 2015/036498 19/03/2015

(30) 92277 11/09/2013 LU

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/07/2016 340A

(73) JOVENTIS S.A. (LU)

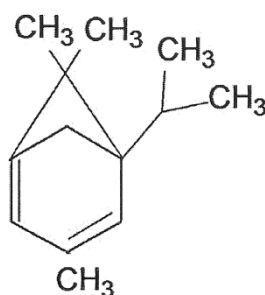
80, rue des romains, L-8041 Strassen, Luxembourg

(72) VAN TILBORG, Reiner (BE).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT KÍCH THÍCH COLAGEN VÀ ELASTIN VÀ CHẾ PHẨM DÙNG
KHU TRÚ CHỨA HỢP CHẤT NÀY

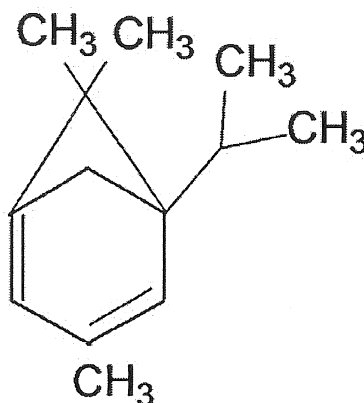
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất hai vòng có công thức (I) và chế phẩm chứa tá dược
chấp nhận được và lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I):



công thức (I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



công thức (I) (JR101)

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm dùng khu trú chứa hợp chất có công thức (I) kết hợp với tá dược được dùng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gert Kobrichl (tài liệu D1) đề cập đến hợp chất Bredt và quy tắc Bredt, tetrahedron Angew. Chem. Internat. Edit. Chem. Ber. Chem. Ber. Bull. Chem. SOC. Lap. J. Org. Chem. F. A. Neugebauer, Chem. Ber, January 1, 1970, các trang 71-2744.

Wilhelm F. Maier và đồng tác giả (tài liệu D2) liên quan đến sự đánh giá và sự dự đoán về tính ổn định của olefin đầu cầu, Journal of the American Chemical Society, tập 103, số 8, April 1, 1981, các trang 1891-1900.

Ermer và đồng tác giả (tài liệu D3) bộc lộ cấu trúc, năng lượng và tính phản ứng của olefin đầu cầu, Zeitschrift für Naturforschung, Teil B, Anorganische chemie, Organische chemie, Tuebingen, tập 32B, số 7, 1/1/1977, các trang 837-839.

Derek L. Ransley (tài liệu D4) đề cập đến sự alkyl hóa benzen bằng 1,2-dicloalkan, tạp chí hóa hữu cơ, tập 31, số 11, 1/11/1966, các trang 3595-3599.

Shinji Masuda và đồng tác giả (tài liệu D5) mô tả hiệu quả tham gia của nguyên tử halogen trong alkyl hóa Friedel-Crafts đặc hiệu lập thể, tạp chí của hiệp hội hóa học, chemical communications, số 3, 1/1/1980, trang 86.

DD 285092 (tài liệu D6) đề cập đến quy trình tăng cường tính chọn lọc của sự alkyl hóa Friedel-Crafts của aromat bằng 1,2-dihalogenalkan.

Colagen là protein tạo nên cấu trúc da của chúng ta và tạo nên vẻ mịn màng và tươi trẻ cho làn da. Nó bao gồm ba chuỗi protein được xoắn cùng nhau trong chuỗi xoắn ba chặt và hoạt động tương tự mạng lưới giữ các tế bào da với nhau. Colagen được sản xuất liên tục trong cơ thể, nhưng khi chúng ta già đi, sự sản xuất này bắt đầu giảm. Khi sự sản xuất giảm và mạng lưới colagen bắt đầu bị phá vỡ, da là một trong số các vùng đầu tiên chúng ta nhận ra, với nếp nhăn và các dấu hiệu khác của sự lão hóa. Colagen cấu tạo nên xấp xỉ 75% da của chúng ta. Do đó, vẻ mịn màng của làn da trẻ khỏe phần lớn là do sự có mặt của mức colagen tốt cho sức khỏe. Vì vậy, những người tìm kiếm nhan sắc trên toàn cầu tìm kiếm cách thức mới để tăng mức colagen và phục hồi sự hủy hoại colagen trước đây, một số người sẵn sàng tiêm protein colagen vào da để làm đầy nếp nhăn và làm căng mọng môi. Tuy nhiên, nhiều nỗ lực để kích thích colagen đã bị thất bại hoặc chỉ thu được hiệu quả rất nhỏ. Ngoài ra, việc cho colagen động vật vào kem trang điểm có thể dẫn đến tác dụng phụ gây hại sức khỏe (ví dụ, Curcio & Parish, 2009).

Elastin là protein khác được tìm thấy ở da và mô cơ thể. Nó giúp cho da đàn hồi nhưng săn chắc, giúp trở lại trạng thái ban đầu nếu da bị kéo. Dù elastin ở da có nghĩa là da sẽ trở lại hình dạng bình thường của nó sau khi kéo. Nó cũng giúp giữ cho da mịn khi nó căng ra để thích ứng với các hoạt động bình thường như uốn cong cơ hoặc mở và ngậm miệng để nói hoặc ăn. Khi con người càng lớn tuổi, elastin thường suy giảm, dẫn đến da bị nhăn hoặc chảy xệ. Elastin cũng được sử dụng làm một thành phần trong sản phẩm chăm sóc da “chống lão hóa”. Tuy nhiên, các protein này không có nguồn gốc của người; chúng thường được thu hoạch từ bò hoặc chim và về mặt lý thuyết chúng sẽ tăng cường độ đàn hồi cho da tốt hơn. Tuy nhiên, các sản phẩm cho da này đã được chứng minh là có ít ảnh hưởng đến độ đàn hồi của da. Nó có thể tạo một lớp phủ trên da giúp giữ độ ẩm cho da tốt hơn, nhưng nó sẽ không mang lại nhiều sự đàn hồi. Trong các sản phẩm chăm sóc da, protein này không thẩm thấu vào lớp da, mà cần để làm cho da đàn hồi tốt hơn.

Do đó, sự bảo vệ hoặc kích thích in vivo collagen và/ hoặc elastin của da sẽ bảo vệ hoặc phục hồi bề mặt da, độ đàn hồi và sự tươi trẻ của nó và có thể ngăn ngừa hoặc điều trị sự rụng tóc.

WO 2001087292 bộc lộ việc sử dụng ovotransferrin để bảo toàn collagen và elastin, trong khi WO 2013028266 bộc lộ việc sử dụng các dịch chiết của *Justicia ventricosa*, *Archidendron clypearia*, *Abrus fruticulosus* để kích thích sự sản xuất collagen và elastin, và WO1997018223A1 bộc lộ việc sử dụng các hợp chất hai vòng.

Hợp chất hai vòng là các hợp chất đã được biết rõ bao gồm hai vòng mà có thể liên kết qua một liên kết giữa hai nguyên tử (ví dụ, decalin có một liên kết C-C dùng chung giữa hai vòng xyclohexan) hoặc qua một chuỗi các nguyên tử (đầu cầu) hoặc ở một đơn nguyên tử (vòng spiro, tạo hợp chất spiro).

“Hợp chất Bredt” là hợp chất hai vòng đã được biết rõ trong dãy camphene và pinane trong đó các điểm phân nhánh của cầu cacbon (A và B ở fig. 1), được gọi là đầu cầu, không thể tham gia vào liên kết đôi cacbon. Quy tắc thực nghiệm này được gọi là “quy tắc Bredt”, như đã được mô tả bởi Ulf Peters trong “Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, the University of Tennessee, Knoxville, August 2002”, bởi Gert Kobrich trong “Bredt Compounds and the Bredt Rule”, *Angew. Chem. Internat. Edit Vol 12* (1973) N°6, và bởi F. A. Neugebauer, trong *Chem. Ber*, 1/1/1970, các trang 71-2744.

“Quy tắc Bredt” thường được sử dụng để biện minh cho việc không thể thực hiện các loại phản ứng hóa học nhất định mà theo cách khác dẫn đến sự tạo hệ hai vòng có liên kết π đầu cầu. Ví dụ, quy tắc Bredt giải thích việc không thể tạo ra một số anhydrit và loại bỏ hydrohalogenua.

Tuy nhiên quy tắc Bredt dường như không có giá trị đối với các hợp chất tương tự hợp chất được thể hiện ở Fig. 4 bởi vì xycloalken hai vòng có thể thu được, hoặc chứa liên kết đôi được đặt cách xa vị trí đầu cầu (Bredt- alken) hoặc chứa liên kết đôi ở đầu cầu (anti-Bredt alken) như đã được bộc lộ bởi Lease, T.G., và đồng tác giả trong “A study of the effects of Strain on the Structure and Reactivity of Bridgehead Olefin” *J Am Chem Soc* 1993, và còn dưới dạng hệ vòng anti-bredt trong tự nhiên có trong sản phẩm trong tự nhiên, chẳng hạn như taxol (Fig. 1), quy trình tổng hợp được thực hiện bởi Prelog và cộng

sự vào năm 1940, và được phân lập dưới dạng loại hợp chất hai vòng [5.3.1] (Fig. 7) với olefin ở vị trí đầu cầu.

Quy tắc nổi tiếng khác là "Quy tắc Fawcett " (xem F.S Fawcett, Chem Rev, 47, 219 (1950)) mà thể hiện rằng, đối với bixyclo[x.y.z]alken, "S " (tổng số nguyên tử cầu $S = x + y + z$, ví dụ bằng 9 đối với hợp chất được thể hiện ở Fig. 2, $x = 5, y = 3, z = 1$) sẽ không nhỏ hơn chín, giải thích sự tạo không thành công cấu trúc B của hợp chất của Fig. 8 có lợi cho cấu trúc A). Tuy nhiên, như đã được bộc lộ bởi J.R Wiseman, J Amer. Chem. Soc 89, 5966 (1967) và J Amer Chem Soc 92, 956 (1970) bixyclo[3.3.1]non-1-en (Fig. 9), cấu trúc trong đó $S = 7$, có thể được tổng hợp.

Sự mâu thuẫn rõ ràng với quy tắc Fawcett được giải thích bởi Wiseman và đồng tác giả bằng cách so sánh sự biến dạng của vòng hai vòng với sự biến dạng của trans-xycloalken. Ở Fig. 3, ví dụ, liên kết đôi là ngoài vòng đối với vòng ab nhưng trong vòng đối với các vòng ac và bc. Nói cách khác, liên kết đôi này có thể được xem như là Trans trong vòng ac và Cis trong vòng bc (Fig. 10). Trên cơ sở các phát hiện này, Wiseman đưa ra định đề rằng liên kết đôi ở đầu cầu tạo ra sao cho nó là Trans trong phần lớn hơn của hai vòng trong đó nó ở trong vòng. Tất cả olefin đầu cầu phân lập được được chứa trong đơn vị trans xycloalken có ít nhất tám nguyên tử cacbon. Khi vòng chứa trans alken có bảy hoặc sáu cạnh, olefin đầu cầu được dự đoán là không quan sát được ở nhiệt độ phòng. Thật không may, quy tắc Trans olefin này không phân biệt giữa các các hợp chất đồng phân. Cho đến nay định đề của Wiseman là tài liệu tham khảo được chấp nhận để dự đoán liên kết đôi trong hệ hai vòng sẽ tạo ra ở vị trí nào.

Hợp chất Bredt được thể hiện là hợp chất không bền. Ví dụ Gert Kobrich mô tả hợp chất đầu cầu có tổng số nguyên tử cầu S nhỏ hơn 7 là không bền nhưng kết luận này được đưa ra bởi vì các hợp chất này, dưới dạng chất trung gian không thể phản ứng trong các phản ứng hóa học đặc biệt.

Tuy nhiên, tính bền của các hợp chất đầu cầu có thể được dự đoán bằng cách tính toán năng lượng của độ biến dạng olefin (olefin strain-OS), như đã được bộc lộ bởi Wilhelm F. Maier và đồng tác giả trong Journal of the American Chemical Society, tập 103, số 8, 1/4/1981, các trang 1891-1900, và khả năng phản ứng của các hợp chất đầu cầu có thể được đánh giá, như đã được bộc lộ bởi Ermer và đồng tác giả trong "Structures, energies and reactivities of bridgehead olefins", Zeitschrift für Naturforschung, Teil B,

Anorganische chemie, Organische chemie, Tuebingen, tập 32B, số 7, 1/1/1977, các trang 837-839.

Do đó, việc thu được hợp chất đầu cầu bền có thể là vấn đề nhấn mạnh nhu cầu sử dụng thứ tự trong các điều kiện phản ứng hóa học, cụ thể là đối với hợp chất hai vòng gốc thơm, nhận biết một số sản phẩm thu được bằng phản ứng của benzen với 1,2-dicloalkan (Derek L. Ransley trong Tạp chí hóa hữu cơ, tập 31, số 11, 1/1/1966, các trang 3595-3599), tác dụng tham gia của nguyên tử halogen trong alkyl hóa Friedel-Crafts đặc hiệu lập thể (Shinji Masuda và đồng tác giả trong Journal of the chemical society, chemical communications, số 3, 1/1/1980, trang 86) và sự tăng chọn lọc trong alkyl hóa Friedel-Crafts của các hợp chất thơm bằng 1,2-dihalogenalkan (DD 285 092).

Liên quan đến cách thức điều chế hợp chất này, rõ ràng từ các tài liệu D4, D5 và D6 rằng khi cho 1,2-diclopropan phản ứng với toluen trong điều kiện phản ứng đó, hợp chất thu được bằng phản ứng này khác so với hợp chất theo sáng chế, tức là khác so với hợp chất có công thức (I), bởi vì không cầu nào được tạo ra nhưng sản phẩm dialkyl hóa được tạo ra.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất hóa học theo sáng chế được xác định trong điểm 1, hợp chất được để sử dụng được xác định trong các điểm 2 và 3, chế phẩm dùng khu trú được xác định trong điểm 4, chế phẩm này để nâng mức collagen và elastin ở da được xác định trong điểm 9, chế phẩm này để cho sự tăng trưởng của tóc và/ hoặc móng và sự trẻ hóa da và sự phục hồi da và/ hoặc móng được xác định trong các điểm 10 đến 12, kem (chế phẩm dùng khu trú) được xác định trong điểm 13.

Sáng chế đề xuất giải pháp mà không thể hiện nhược điểm của tình trạng kỹ thuật.

Sáng chế đề xuất giải pháp ngăn ngừa hoặc điều trị da bị bỏng do nhiệt và/ hoặc bỏng do hóa chất hoặc bỏng nước và/ hoặc rụng tóc.

Sáng chế đề xuất hợp chất khác để sử dụng làm mỹ phẩm hoặc chất có tác dụng điều trị bệnh để ngăn ngừa hoặc điều trị da bỏng do nhiệt và/ hoặc bỏng do hóa chất hoặc bỏng nước và/ hoặc rụng tóc.

Sáng chế đề xuất hợp chất hai vòng mới làm hoạt chất, và chế phẩm chứa hoạt chất này, để bảo vệ hoặc kích thích collagen và elastin ở da người hoặc động vật.

Hoạt chất dùng trong mỹ phẩm có công thức I theo sáng chế (JR101) là độc đáo theo cách này ở chỗ nó kích thích mức collagen và elastin của chính con người trên cơ sở tự nhiên. Ngoài ra, nó được thiết kế để phục hồi mức collagen ở da cũ, lên đến 100% độ trẻ trung ban đầu của nó trong thời gian ngắn. Sử dụng công thức mỹ phẩm này, chủ đơn tạo ra kem mỹ phẩm mà được thiết kế để đạt được mức elastin và collagen của da mặt lên đến 100% giá trị ban đầu của nó trong khoảng thời gian từ 6 đến 10 tuần đối với người 50-70 tuổi.

Hiệu quả kỹ thuật của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng khu trú mới để làm tăng mức collagen và elastin ở da. Hiệu quả của hợp chất có công thức (I) là làm tăng mức collagen và elastin ở da. Hiệu quả trực quan của hợp chất có công thức (I) cũng là thúc đẩy sự tăng trưởng của tóc, trẻ hóa da và phục hồi da, cụ thể là phục hồi bóng da do nhiệt hoặc bỏng da do hóa chất hoặc bỏng nước. Bởi vì da và tóc có liên quan đến nhau, sự tăng collagen và elastin ở da đầu cũng được chứng minh là thúc đẩy sự tăng trưởng của tóc.

Không tìm thấy tình trạng kỹ thuật thích hợp nào mà sử dụng hợp chất có công thức (I) trong chế phẩm mỹ phẩm.

Việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế cần không chỉ được coi là mỹ phẩm mà còn được coi là liệu pháp điều trị cho cơ thể người mà liên quan đến khía cạnh điều trị bệnh do hiệu quả phòng ngừa bệnh có liên quan mật thiết với việc sử dụng làm mỹ phẩm.

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế có thể được coi là việc đề xuất hợp chất thay thế ổn định ở nhiệt độ phòng để sử dụng làm mỹ phẩm hoặc làm thuốc (thuốc chữa bệnh) trong chế phẩm dùng khu trú.

Giải pháp cho vấn đề này là sử dụng hợp chất có công thức (I) mà bền ở nhiệt độ phòng và không thể hiện nhược điểm của tình trạng kỹ thuật.

Tình trạng kỹ thuật không đề xuất sử dụng ít nhất năm trình tự, một trình tự là sự thay đổi nhiệt độ từ 4°C đến -80°C với thời gian ủ 30 phút và từ -80°C đến 40°C với thời gian ủ 30 phút và từ 40°C đến -80°C lại với thời gian ủ 30 phút.

Sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn với các hình vẽ kèm theo:

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 là ảnh quét siêu âm độ phân giải cao của cấu trúc da bị lão hóa do bức xạ trong đó collagen vô tổ chức xuất hiện dưới dạng vùng tối trong vùng hạ bì trên.

- Fig. 2 là ảnh quét siêu âm độ phân giải cao của da được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế, trong đó chất nền collagen có cường độ tăng và da có bề mặt mịn hơn.
- Fig. 3 là điểm collagen trung bình dưới dạng hàm số biến số thời gian và nhóm tuổi.
- Fig. 4 là hệ vòng camphan và pinan của tài liệu D1,
- Fig. 5 là sự minh họa thứ nhất về quy tắc Bredt của tài liệu D1,
- Fig. 6 là sự minh họa thứ hai về quy tắc Bredt của tài liệu D1,
- Fig. 7 là phân tử taxol và hợp chất hai vòng loại [5.3.1] của tài liệu D1,
- Fig. 8 là sự khử carboxyl hóa axit β -keto (tài liệu D1).
- Fig. 9 là sơ đồ phản ứng để tạo ra bixyclo[3.3.1]non-1-en.
- Fig. 10 là xycloalken chung (A) và bixyclo[3.3.1]non-1-en (B).
- Fig. 11 là sự tạo mẫu 3,6,6-trimetyl-5-(propan-2-yl)bixyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien (hợp chất có công thức (I) theo sáng chế).
- Fig. 12 là đồ thị về sự ổn định của JR101s được kết hợp hoặc không được kết hợp trong chế phẩm dùng khu trú. Đường cong màu đỏ thể hiện đặc trưng HPGC của JR101s ở 4, 8, 12, 16, 20, 24 và 28°C. Đường cong màu xanh lục thể hiện đặc trưng HPGC của kem (có JR101s) ở 4, 8, 12, 16, 20, 24 và 28 °C. Đường cong màu xanh dương thể hiện đặc trưng HPGC của kem (không có JR101s) ở 4, 8, 12, 16, 20, 24 và 28 °C.
- Fig. 13 thể hiện rụng tóc ở ngày 0 (rất gần đỉnh đầu – đối tượng là nữ giới bị rụng tóc sau chấn thương).
- Fig. 14 là sự rụng tóc sau 4 tháng của đối tượng tương tự như ở Fig. 13 sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức (I) theo sáng chế (sự tăng trưởng của tóc được chứng minh).
- Fig. 15 là sự rụng tóc sau 4 tháng (tóc mới được nhuộm bằng tay) của đối tượng tương tự như ở Fig. 13 sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức (I) theo sáng chế (sự tăng trưởng của tóc được chứng minh).
- Fig. 16 là một người đàn ông bị hói ở ngày 0 (chỗ hói hoàn toàn và tóc hoa râm rất mỏng).
- Fig. 17 là đối tượng tương tự như ở Fig. 16 sau 6 tháng điều trị bằng hợp chất có công thức (I) theo sáng chế (sự tăng trưởng của tóc được chứng minh).
- Fig. 18 là một người đàn ông bị hói ở ngày 0
- Fig. 19 là đối tượng tương tự như ở Fig. 18 sau 6 tháng điều trị bằng hợp chất có công thức (I) theo sáng chế

Fig. 20 thể hiện đồ thị về phổ sắc ký của toluen. Mũi tên màu đen tương ứng với sự đi ra của toluen từ cột. Các đỉnh khác sau đó của toluen tương ứng với tạp chất.

Fig. 21 thể hiện đồ thị về phổ khối của toluen.

Fig. 22 thể hiện đồ thị về phổ sắc ký của toluen và benzen. Thử nghiệm này xác nhận phần trăm độ tinh sạch của toluen được sử dụng trong sản xuất JR101s. Chúng tôi phát hiện benzen và các tạp chất khác (lượng tạp chất nhỏ hơn 1%).

Fig. 23 thể hiện đồ thị thứ nhất về phổ sắc ký của các chất phản ứng (1,2 diclo-propan và toluen) và của hợp chất theo sáng chế (JR101s).

Fig. 24 thể hiện đồ thị thứ hai về phổ sắc ký của hợp chất theo sáng chế (JR101s).

Fig. 25 thể hiện phổ khối của hợp chất theo sáng chế (JR101s).

Fig. 26 là đồ thị thể hiện sự tăng trưởng của tóc trong vài tháng (ví dụ sau 1 tháng 47% bệnh nhân sử dụng kem theo sáng chế thông báo sự tăng trưởng của tóc mới).

Fig. 27 là đồ thị thể hiện sự rụng tóc trong vài tháng.

Fig. 28 là đồ thị thể hiện độ khỏe của tóc trong vài tháng.

Fig. 29 là đồ thị thể hiện độ tăng màu tóc trong vài tháng.

Fig. 30 là đồ thị thể hiện sự tăng trưởng của tóc ở bệnh nhân bị hói trong vài tháng.

Fig. 31 là đồ thị thể hiện sự tăng trưởng của tóc ở bệnh nhân bị hói trong vài tháng.

Fig. 32 là đồ thị thể hiện độ dày của tóc trong vài tháng.

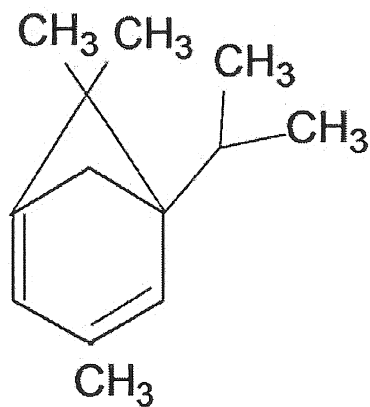
Fig. 33 là đồ thị thể hiện sự hồi phục màu tóc trong vài tháng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế là 3,6,6-trimetyl-5-(propan-2-yl)bixyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien (JR101s) có công thức (I).

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất anti-Bredt thu được bằng phản ứng hóa học và ổn định ở nhiệt độ phòng.

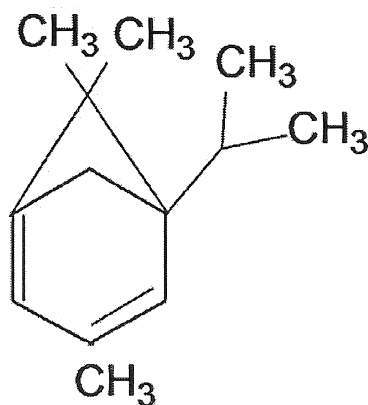
Sáng chế đề cập đến hợp chất hóa học, hợp chất được hoặc muối được dụng của nó và hợp chất mỹ phẩm có công thức (I):



Công thức (I) (JR101s).

Hợp chất có công thức (I) được sử dụng (ex vivo) trong điều trị da của bệnh nhân bị bỏng do nhiệt và bỏng do hóa chất hoặc bỏng nước.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm/ chế phẩm mỹ phẩm dùng khu trú (ví dụ kem) chứa tá dược mỹ phẩm/ tá dược được dùng và lượng có hiệu quả trên da của hợp chất hóa học có công thức (I):



Công thức (I).

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) theo sáng chế cũng làm tăng mức collagen (hiệu quả chống lão hóa) trong cơ thể, nên nó cũng có thể được sử dụng làm thuốc chữa bệnh:

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa nồng độ có hiệu quả dược của hợp chất có công thức (I) để sử dụng làm thuốc chữa bệnh.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa nồng độ có hiệu quả dược của hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong chữa và điều trị bỏng do nhiệt (lửa) và bỏng do hóa chất hoặc bỏng nước (axit) hoặc bỏng nước (bỏng do chất lỏng nóng).

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong y tế (làm thuốc chữa bệnh) cụ thể là để sử dụng trong điều trị tổn hại da, tức là điều trị bỏng da do nhiệt và bỏng do hóa chất hoặc bỏng nước.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng làm mỹ phẩm giúp tăng trưởng của tóc.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa ít nhất lượng có hiệu quả trên da của hợp chất có công thức (I) và tá dược chấp nhận được (ví dụ dầu oliu hoặc dầu jojoba). Sáng chế không chỉ giới hạn ở dầu oliu và dầu jojoba.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa một hoặc một tổ hợp thích hợp có đặc tính bất kỳ trong số các đặc tính sau đây:

chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm/ chứa 0,1% đến 20% theo khối lượng, 0,2% đến 19% theo khối lượng, 0,3% đến 17% theo khối lượng, 0,4% đến 16% theo khối lượng, 0,5% đến 15% theo khối lượng, 0,6% đến 14% theo khối lượng, 0,7% đến 13% theo khối lượng, 0,8% đến 12% theo khối lượng, 0,9% đến 11% theo khối lượng, 1% đến 20% theo khối lượng, 2% đến 19% theo khối lượng, 3% đến 17% theo khối lượng, 4% đến 16% theo khối lượng, 5% đến 15% theo khối lượng, 6% đến 14% theo khối lượng, 7% đến 13% theo khối lượng, 8% đến 12% theo khối lượng, 9% đến 11% theo khối lượng, 9% đến 10% theo khối lượng, 10% đến 11% theo khối lượng, 12% đến 14% theo khối lượng, 0,1% đến 30% theo khối lượng, 0,1% đến 40% theo khối lượng, 0,1% đến 50% theo khối lượng, 0,1% to 60% theo khối lượng, 0,1% đến 70% theo khối lượng, 0,1% đến 80% theo khối lượng, 0,1% đến 90% theo khối lượng, 0,1% đến 99% theo khối lượng, 1% đến 20% theo khối lượng, 1% đến 30% theo khối lượng, 1% đến 40% theo khối lượng, 1% đến 50% theo khối lượng, 1% đến 60% theo khối lượng, 1% đến 70% theo khối lượng, 1% đến 80% theo khối lượng, 1% đến 90% theo khối lượng, 1% đến 99% theo khối lượng, 10% đến 20% theo khối lượng, 10% đến 30% theo khối lượng, 10% đến 40% theo khối lượng, 10% đến 50% theo khối lượng, 10% đến 60% theo khối lượng, 10% đến 70% theo khối lượng, 10% đến 80% theo khối lượng, 10% đến 90% theo khối lượng, 10% đến 99% theo khối lượng hợp chất có hiệu quả đối với da có công thức (I) (JR101s).

Các phạm vi thích hợp khác cũng có thể như sau:

0,001% đến 0,01% theo khối lượng, 0,001% đến 0,02% theo khối lượng, 0,001% đến 0,03% theo khối lượng, 0,001% đến 0,04% theo khối lượng, 0,001% đến 0,05% theo khối

lượng, 0,001% đến 0,06% theo khối lượng, 0,001% đến 0,07% theo khối lượng, 0,001% đến 0,08% theo khối lượng, 0,001% đến 0,09% theo khối lượng, 0,001% đến 0,1% theo khối lượng, 0,001% đến 0,2% theo khối lượng, 0,001% đến 0,3% theo khối lượng, 0,001% đến 0,4% theo khối lượng, 0,001% đến 0,5% theo khối lượng, 0,001% đến 0,6% theo khối lượng, 0,001% đến 0,7% theo khối lượng, 0,001% đến 0,8% theo khối lượng, 0,001% đến 0,9% theo khối lượng, 0,001% đến 1% theo khối lượng, 0,001% đến 2% theo khối lượng, 0,001% đến 3% theo khối lượng, 0,001% đến 4% theo khối lượng, 0,001% đến 5% theo khối lượng, 0,001% đến 6% theo khối lượng, 0,001% đến 7% theo khối lượng, 0,001% đến 8% theo khối lượng, 0,001% đến 9% theo khối lượng, 0,001% đến 10% theo khối lượng, 0,001% đến 11% theo khối lượng, 0,001% đến 12% theo khối lượng, 0,001% đến 13% theo khối lượng, 0,001% đến 13% theo khối lượng, 0,001% đến 14% theo khối lượng, 0,001% đến 15% theo khối lượng, 0,001% đến 16% theo khối lượng, 0,001% đến 17% theo khối lượng, 0,001% đến 18% theo khối lượng, 0,001% đến 19% theo khối lượng, 0,001% đến 20% theo khối lượng hợp chất hiệu quả có công thức (I).

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm/chứa 0,001% đến 99,9% theo khối lượng, tốt hơn là 0,1% đến 99,9% theo khối lượng, tốt hơn nữa là 0,1% đến 50% theo khối lượng, tốt nhất là 0,1% đến 20% theo khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là 0,1% đến 15% hợp chất hiệu quả có công thức (I).

Các giá trị của phạm vi bất kỳ nêu trên trong sáng chế có thể được kết hợp với phạm vi bất kỳ nêu trên khác để tạo ra phạm vi mới.

Tá được được chấp nhận của chế phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm axit palmitic, axit palmitoleic, axit eruxic, axit eicosenoic, axit docosenoic, axit oleic và axit linoleic.

Chế phẩm theo sáng chế là hợp chất chống lão hóa dùng khu trú để sử dụng cho da người mà được xác định là bao gồm ở dạng có hoạt tính ít nhất các loại thành phần chống lão hóa sau: sửa chữa ADN, sửa chữa tế bào, chống nhăn, chống mẩn đỏ, chống nám, chống tổn hại do UV, chống oxy hóa, sửa chữa chống nhiễm trùng da, đặc tính làm mềm/ đặc tính dưỡng ẩm, pro-Colagen, chống tổn thương da bất thường và sự phục hồi sau tổn thương do UV.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm:

- Sản phẩm A: hợp chất có công thức (I): 0,1% đến 99,9% theo khối lượng
- tá dược được chấp nhận (dầu nền = ví dụ dầu jojoba hoặc dầu oliu): 0 đến 99,9% theo khối lượng
- nước: 0 đến 99,9% theo khối lượng
- chất nhũ hóa (tefose® 2000): 0 đến 50% theo khối lượng
- propylen glycol: 0 đến 99,9% theo khối lượng.

Chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế bao gồm:

- Sản phẩm A: hợp chất có công thức (I) (pha loãng 100 lần): 13% theo khối lượng
- tá dược được chấp nhận (dầu nền = ví dụ dầu jojoba hoặc dầu oliu): 7% theo khối lượng
- nước: 57% theo khối lượng
- chất nhũ hóa (tefose® 2000): 3% theo khối lượng
- propylen glycol: 20% theo khối lượng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để tăng mức collagen và elastin ở da.

Chế phẩm mỹ phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm mỹ phẩm cho sự tăng trưởng của tóc.

Chế phẩm điều trị bệnh theo sáng chế có thể được sử dụng cho sự trẻ hóa da và sự phục hồi da.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm mỹ phẩm/ hoặc điều trị cho sự trẻ hóa và phục hồi móng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể phục hồi các tổn thương của móng do nấm ở móng và cũng có thể xử lý điều trị móng bằng cách diệt nấm này.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng kem mà được sử dụng nhằm mục đích thẩm mỹ và/ hoặc điều trị.

Sáng chế đề cập đến kem điều trị/ kem mỹ phẩm chứa hợp chất có công thức (I).

Việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế không chỉ được coi là việc sử dụng/ việc dùng trong mỹ phẩm (sự tăng trưởng của tóc và móng) mà còn được coi là việc điều trị bệnh (sự trẻ hóa da và móng và sự phục hồi da và móng bao gồm tổn thương do nấm) của cơ

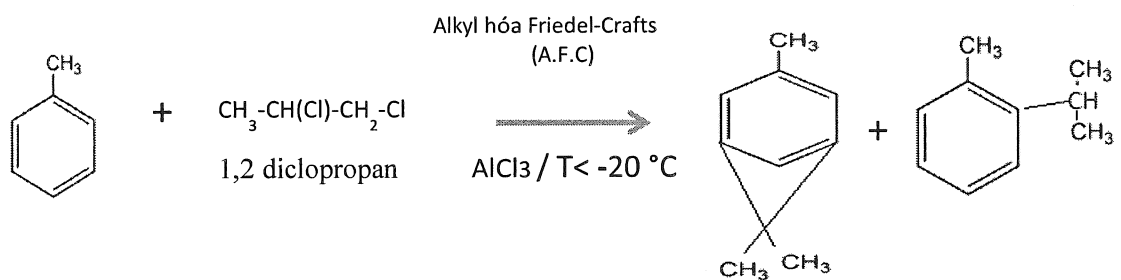
thể người mà liên quan đến khía cạnh điều trị bệnh do hiệu quả phòng bệnh liên quan mật thiết với việc sử dụng làm mỹ phẩm.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa 0,1% đến 99,9% theo khối lượng của hợp chất có công thức (I), 0 đến 99,9% theo khối lượng của dầu nền (ví dụ dầu jojoba hoặc dầu oliu), 0 đến 99,9% theo khối lượng nước, 0 đến 50% theo khối lượng của tefose® 2000 (chất nhũ hóa), 0 đến 99,9 % theo khối lượng của propylen glycol cho việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh do tổn thương da như bỏng do nhiệt và bỏng do hóa chất hoặc bỏng nước ở người hoặc động vật..

Quy trình tổng hợp hợp chất theo điểm 1:

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết cách sản xuất hợp chất theo sáng chế theo thông tin dưới đây.

Ví dụ sản xuất thử nghiệm sau đây có tính minh họa và không làm giới hạn phạm vi sáng chế.



Đặc điểm cơ bản:

Bổ sung AlCl_3 vào 1,2 diclopropan ở 4°C = sản phẩm 1 (carbocation)

Sau 30 phút bổ sung sản phẩm 1 vào toluen ở 4°C và cho qua rất nhanh (1 phút) đến -80°C và ủ 30 phút = sản phẩm 2 (sản phẩm trung gian)

Sản phẩm 2: nó phải xảy ra 5 lần (tối thiểu) sự thay đổi nhiệt độ:

Từ -80°C trong đó nó kéo dài 30 phút đến 40°C và ủ 30 phút

Sau đó từ 40°C đến -80°C (30 phút)

Sản phẩm cuối cùng JR101s ổn định ở nhiệt độ phòng.

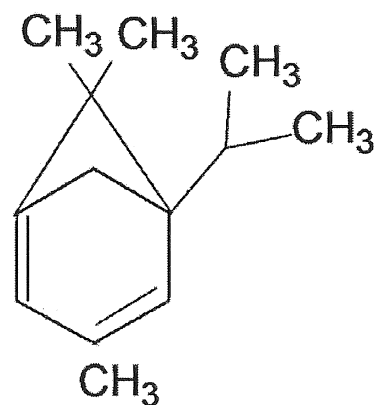
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}$

3,7,7-trimethyl-6(propan2yl)
bicyclo[4.1.0]hepta1,3diene

JR 101s

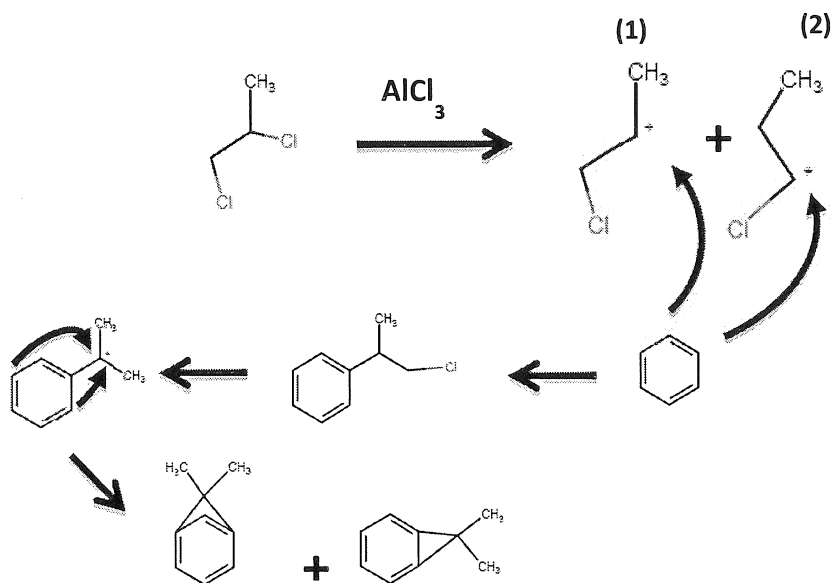
$\text{CH}_3\text{-CH(Cl)-CH}_2\text{-Cl}$

(A.F.C.)
 $\text{AlCl}_3 /$
 $T > 30^\circ\text{C}$
và
 $T < 50^\circ\text{C}$



Có vẻ là hợp chất có độ biến dạng cao có thể được tạo ra với tiền chất đủ giàu năng lượng phản ứng không đảo ngược và chỉ theo một hướng sẵn có, và sự phân lập của nó có thể thành công nếu không xảy ra phản ứng tiếp theo.

Cơ chế phản ứng có khả năng xảy ra của phản ứng hóa học xảy ra trong sự alkyl hóa Friedel-Crafts có thể được thể hiện dưới dạng sơ đồ sau.



Phản ứng của 1,2-dicloalkan với gốc benzen dẫn đến hai carbocation (1) và (2), ổn định nhất là (1), sao cho 1-clophenylalkan quan trọng hơn thu được là carbocation được thể hiện trong sơ đồ 2.

Có vẻ là các điều kiện phản ứng được sử dụng, đặc biệt là chu kỳ của một số (ít nhất là năm) biến thể về nhiệt độ và thời gian phản ứng như nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế (xem đặc điểm cơ bản của quy trình tổng hợp) cho phép tạo ra hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Hợp chất thu được được đặc trưng bởi phổ khối bằng cách pha loãng hợp chất này trong các dung môi hữu cơ kỵ nước, như: hexan và toluen, các dung môi cũng được sử dụng làm tham chiếu trong các phân tích phổ khối. Ví dụ, Fig. 20 là phổ sắc ký thu được đối với toluen, mũi tên tương ứng với sự giải hấp của toluen từ cột và các đỉnh khác tương ứng với tạp chất và Fig. 21 là phổ khối của toluen.

Các fig. 22 đến 25 là phổ sắc ký và phổ khối của hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất này được định lượng theo đích phản ứng và các kết quả theo diện tích và chiều cao của mỗi hợp chất được thử nghiệm được nêu trong bảng 1, trong đó chỉ số 3(3) tương

ứng với 1,2-diclopropan, chỉ số 5(5) tương ứng với toluen, chỉ số 6(6) và chỉ số 7(7) tương ứng với các sản phẩm của phản ứng.

Phổ khối:

Để thực hiện việc mô tả đặc tính hóa học của hợp chất theo sáng chế (tức là hợp chất JR101s có công thức (I)) phổ khối đã được thực hiện bằng cách sử dụng các dung môi hữu cơ kỵ nước như: hexan và toluen. Các dung môi này cũng được sử dụng làm tham chiếu trong các nghiên cứu phổ khối.

Điều chế mẫu: hợp chất theo sáng chế (JR101s) được pha loãng trong dung môi kỵ nước và được thể hiện trong Fig. 20, phổ sắc ký và phổ thu được đối với hợp chất toluen.

Toluen được mô tả đặc tính bằng phổ khối và kết quả được thể hiện ở Fig. 21,

Ở Fig. 22 sự mô tả đặc tính về sự phản ứng của sản phẩm liên quan đến sự tổng hợp JR101s được thể hiện.

Do đó, với benzen (độ tinh sạch khoảng 99%) sự sản xuất JR101s đã được thực hiện và phổ của chất phản ứng và sản phẩm trong quy trình sản xuất JR101s được thể hiện trong Fig. 23.

“Sản phẩm của phản ứng” được định lượng bằng sự tiêu thụ chất phản ứng và bảng 1 thể hiện kết quả theo diện tích và chiều cao của mỗi hợp chất được thử nghiệm.

Chỉ số	Thời gian	Diện tích	Chiều cao	Kết quả	Đơn vị
1(1)	1,172	28908582	12374897	14,87	%
2(2)	1,229	7730397	5990304	3,977	%
3(3)	1,418	34813348	31586832	17,91	%
4(4)	1,525	58807	42741	0,030	%
5(5)	1,650	122470144	80262648	63.01	%
6(6)	1,767	131652	124777	0,068	%
7(7)	1,825	139490	108874	0,072	%
8(8)	1,955	49797	42902	0,026	%
9(9)	2.691	15868	14469	0,008	%
10(10)	20,075	11985	5212	0,006	%
11(11)	20,371	10883	3151	0,006	%
12(12)	20,460	12298	4057	0,006	%

Bảng 1: Mô tả theo % quá sản xuất JR101s.

Chỉ số 3(3) tương ứng với 1,2-diclopropan.

Chỉ số 5(5) tương ứng với toluen.

Chỉ số 6(6) và chỉ số 7(7) tương ứng với các sản phẩm của phản ứng.

Đơn vị (cột cuối cùng) tương ứng với % theo khối lượng phân tử của mỗi chất phản ứng và sản phẩm.

Chúng tôi khẳng định bằng sắc ký khối lượng sự tạo thành JR101s (xem các Fig. 24 và 25).

Do đó, hợp chất theo sáng chế được xác định và có thể được định lượng.

Tính bền của hợp chất theo sáng chế được khẳng định bằng các tính toán.

Việc tính toán năng lượng của đồng phân bền nhất của hợp chất 3,6,6-trimetyl-5-(propan-2-yl)bixyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp DREIDING như đã được bộc lộ bởi Stephen L. Mayo và đồng tác giả trong “DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulation.” J. Phys Chem. 1990, 94, 8897-8909.

Các tính toán trường lực thực nghiệm là các phương pháp tính toán duy nhất mà cho phép sự tối ưu hóa tổng thể của tất cả các đồng phân cấu dạng của các phân tử lớn hơn. Các tính toán này cũng đưa ra dạng hình học và năng lượng nói chung đáng tin cậy trong đó các so sánh bằng thực nghiệm có thể được thực hiện. Ngoài ra, các tính toán này cũng cho phép kiểm tra sự sẵn sàng của hệ thống hiện chưa được biết, không sẵn có, không thể tiếp cận hoặc không khả thi về mặt thực nghiệm. Các tính toán trường lực thực nghiệm dùng để chỉ trạng thái cơ bản và chỉ phản ánh tính bền nhiệt động.

Theo độ biến dạng olefin tính toán được, OS, các giá trị, bixyclo[1,1,1]pent-1-en (2) của bảng II của [4] được dự đoán là quan sát được trong khi (10) không thể. Liên quan đến quy tắc Wiseman “vòng chứa trans alken là bảy hoặc sáu cạnh, olefin đầu cầu được dự đoán là không quan sát được ở nhiệt độ phòng”, (2) vi phạm quy tắc này. Điều gì dẫn đến câu hỏi “các quy tắc này có thích hợp đối với các loại olefin biến dạng khác? Thật không may là, không luôn luôn [4].”

Trong sáng chế của chúng tôi (10) sẽ là chất đồng đẳng của hợp chất 3,6,6-trimetyl-5-(propan-2-yl)bixyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien, nhưng không giống và lúc này chúng không thể tuân thủ tuyệt đối quy tắc giống nhau. Để minh họa cho nhận định này, chúng tôi đã

tiến hành phân tích hợp chất 3,6,6-trimetyl-5-(propan-2-yl)bixyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien trên website chemicalize.org.

Địa chỉ này cung cấp cho chúng ta đặc điểm của hợp chất 3,6,6-trimetyl-5-(propan-2-yl)bixyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien như được liệt kê dưới đây.

Đặc điểm của 3,6,6-trimetyl-5-(propan-2-yl)bixyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien được nghiên cứu bằng cách sử dụng công cụ mô hình được cung cấp bởi website chemicalize.org (<http://www.chemicalize.org/structure/#!mol=C1C%28C%3DC%28C%29C%29%28C%28C%29C%29C%28C1%3D2%29%28C%29C&source=calculate>), mà cung cấp năng lượng ổn định của nó (187,59 kcal/mol) và sự mô tả bằng hình học về phân tử này (xem Fig. 11). Mô hình này cũng thể hiện rằng phân tử này không có sự phân phối không đối xứng của điện tử mà thường quan sát được ở phân tử đầu cầu do độ biến dạng của liên kết đôi khi nó có thể được dự kiến như cacbon đầu cầu cacbon trở nên thiếu điện tử hơn khi olefin trở nên biến dạng hơn, trong khi cacbon ngoài vòng tăng mật độ điện tử, do đó làm phân cực liên kết này. Một lần nữa lưu ý rằng sức căng bề mặt của hợp chất này bị giảm vì nhóm alkyl mà có liên quan đến sự giảm các thay đổi entropy liên quan đến phân tử có khối lượng phân tử thấp như đã được bộc lộ bởi S. Bartlett và đồng tác giả trong “Configurational stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first configurationally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides”. Chemistry. 2005 Oct 21;11(21):6277-85 và bởi Li C và đồng tác giả trong “Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkan and methyl methacrylate oligomers”. J Phys Chem B. 2006 Apr 6;110(13):6864-70 và Curcio, N.M. và đồng tác giả trong “Injectable fillers: An American perspective”. Giornale Italiano di dermatologia venereologia, 3, 271-279(2009).

Sức căng bề mặt (gama) của 3,6,6-trimetyl-5-(propan-2-yl)bixyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien (JR101s) alkan thông thường mà được alkyl hóa có khối lượng phân tử thấp được tính toán bằng cách sử dụng chiến lược mô phỏng động học phân tử (MD) mới được đề xuất mà đã được phát triển trên cơ sở định nghĩa về $\gamma = \left(\frac{\text{vi sai từng phần } U}{\text{vi sai từng phần } \sigma} \right) n, V, S$.

Tương tự, hiệu quả không gian của 3,6,6-trimetyl-5-(propan-2-yl)bixyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien (JR101s) dẫn đến sự khác biệt lớn về tính bền cấu hình. Sự định hướng của nhóm alkyl hướng đến xyclohexan dẫn đến tạo cấu dạng 3D ổn định.

Đánh giá tính bền của hợp chất theo sáng chế, riêng hoặc kết hợp trong chế phẩm dùng khu trú, (Fig. 11) sử dụng sắc ký khí hiệu năng cao (HPGC) trong điều kiện về các biến thể, nhiệt độ và thời gian đã nêu trong sơ đồ tổng hợp hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, và kết quả thể hiện rằng hợp chất này ổn định theo thời gian ở nhiệt độ phòng.

Tóm lại, khi tính toán năng lượng Drieding của đồng phân bền nhất của hợp chất 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3,1,1]hepta-1,3-dien, rõ ràng là hợp chất theo sáng chế vẫn ổn định ở nhiệt độ phòng. Do đó, hợp chất có công thức (I), chế phẩm và kem theo sáng chế ổn định ở nhiệt độ phòng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1:

Hiệu quả của chế phẩm mỹ phẩm theo sáng chế được đánh giá bằng thử nghiệm lâm sàng được tiến hành bởi công ty mỹ phẩm y khoa Sempervivum.

Hai mươi tư tình nguyện viên (22 nữ và 2 nam) tham gia nghiên cứu này. Những người tham gia trung bình là 59 tuổi (Trung bình (M) = 59 tuổi, Độ lệch chuẩn (SD) = 12 tuổi). Để làm rõ (M) là viết tắt của Trung bình (tất cả các lứa tuổi cộng lại và chia cho số người tham gia) và (SD) là Độ lệch chuẩn (căn bậc hai của độ biến thiên). Nó luôn được đề cập trong các bài báo khoa học khi điểm/tuổi được xác định. Trong trường hợp này, tuổi của những người tham gia là 59 tuổi với độ lệch trung bình là 12 tuổi.

Những người tham gia không có tiền sử phẫu thuật thẩm mỹ và đã tuyên bố là ăn ngủ bình thường.

Để đánh giá về mặt khoa học mức elastin và collagen của da, sử dụng DermaLab Combo (Cortex Technology, Đan mạch 2010). DermaLab Combo cung cấp độ chính xác và độ lặp lại cao về tất cả các thông số đo của nó về da, do đó nó là thiết bị lý tưởng để so sánh theo thời gian. Cơ sở dữ liệu của khách hàng được lập sẵn khiến cho nó dễ dàng gọi lại bản ghi trước và so sánh với số đo mới. DermaLab combo có đầu dò riêng để đo độ đàn hồi và sợi collagen của da. Ngoài ra, nó là thiết bị siêu âm duy nhất cho phép các phép đo collagen chính xác mà chưa từng có trong các dòng sản phẩm tương tự trên thế giới.

Đầu dò collagen của DermaLab® là máy quét siêu âm độ phân giải cao dành cho việc sử dụng trên da. Nó cung cấp hình ảnh mặt cắt ngang của lớp hạ bì (xem Fig. 1), thể hiện rõ

sự thay đổi chất nền sợi collagen do sự lão hóa và nó có thể chứng minh cách thức quy trình này có thể được đảo ngược bằng cách kích thích sự sản xuất collagen tự nhiên. Khi sử dụng đầu dò collagen cho da, bức ảnh siêu âm về da được chụp và trên cơ sở độ tương phản ánh sáng trong bức ảnh này người ta đưa ra sự ước lượng về tổng số collagen ở phần da đó dưới dạng điểm cường độ. Sự tạo ảnh da siêu âm dựa trên cơ sở việc đo đáp ứng âm thanh từ da, khi xung âm thanh được gửi đến da. Năng lượng xung âm thanh rất thấp và không ảnh hưởng đến da theo bất kỳ cách nào. Khi xung âm thanh truyền đi chạm vào các biên khác nhau trong các cấu trúc của da một phần của xung truyền đi sẽ được phản xạ và tín hiệu này sẽ quay trở lại và được thu nhận bởi đầu dò siêu âm. Độ chính xác của phép đo điểm collagen bằng DermaLab® trên cùng một vị trí trên da là trong vòng 5%. Hình ảnh mặt cắt ngang là sự phân tích cường độ (biên độ) của các tín hiệu ngược trở lại này. Cường độ tín hiệu được nhận này dùng để chỉ tỷ lệ màu sắc, trong đó màu tối là vùng da có độ phản chiếu thấp (tức là không hoặc các thay đổi nhỏ về mật độ giữa các cấu trúc ở da) và màu sáng là vùng có độ phản chiếu mạnh (tức là các thay đổi đáng kể về mật độ giữa các cấu trúc). Diễn hình là lớp biểu bì có cường độ cao (màu trắng/màu vàng) và lớp hạ bì hỗn hợp nhiều màu sắc. Điểm collagen được tính dưới dạng cường độ trung bình (=biên độ sửa đổi) từ tín hiệu siêu âm nhận được trong khu vực của lớp hạ bì (hoặc theo cách khác bên trong khu vực “đường kẻ ô đỏ” được xác định bởi con trỏ trái/phải đường kẻ ô đỏ). Phép đo này dựa trên cơ sở giới hạn lớn của sự nghiên cứu mối liên quan sự tạo ảnh da siêu âm với mức collagen (De Rigal et al., 1989 Assessment of aging of the human skin by In vivo ultrasonic imaging. J Invest Dermatol. 93, 621-625). Cường độ trên các phép đo DermaLab® có phạm vi 0 - 255, trong đó các mức trên 150 trên thực tế không đạt được bởi vì hạ bì không bao giờ có thể thu được đáp ứng mạnh như vậy (nó sẽ là ảnh hoàn toàn sáng). Do đó, điểm collagen được chia cho 1,5 và rút ngắn tại 100. Các điểm tiêu biểu có phạm vi từ 5 đến 65 điểm. Một sự tăng điểm cường độ của 10 điểm do sản phẩm mỹ phẩm được coi là hiệu quả điều trị bệnh lớn.

Đầu dò elastin của DermaLab® là đầu dò độ đàn hồi giác hút. Để đảm bảo giá trị đo không chệch, DermaLab® mô tả đặc tính đầu dò khối lượng nhẹ mà, khi được gắn vào da bằng cách sử dụng chất kết dính gắn kết, loại bỏ ảnh hưởng chuyển động khỏi việc giữ đầu dò. Bộ này cho phép điều chỉnh dòng khí theo vị trí đo và tình trạng da thực tế. Với đầu dò tại chỗ, áp suất âm sẽ nâng da, và áp suất âm chênh lệch cần để nâng da một

khoảng cách được xác định trước được sử dụng làm dữ liệu đầu vào để tính mô đun Young (E). Hai thông số bổ sung được thể hiện để mô tả độ đàn hồi của da: thời gian co rút (R) và tính nhót đàn hồi (VE), thông số kết hợp cả hai pha nâng và pha co trong một số. Cả hai điểm số VE và điểm số E là các thông số chức năng về độ đàn hồi của da.

Chế phẩm dùng khu trú chứa hợp chất theo sáng chế được điều chế theo quy trình sau. Bổ sung 40mL JR101s vào 4 lít dầu (dầu jojoba hoặc dầu oliu) thu được “sản phẩm A”. Sản phẩm A là dịch pha loãng 1/100 của JR101s ngâm (tùy chọn) trong 2-3 tuần. (Khuấy 5 phút mỗi ngày hỗn hợp này). Sản phẩm A sau khi ngâm bao gồm hai pha (dầu + nước), thu pha dầu. Sau khi phân tích, dường như 90% tổng số JR101s đã được tổng hợp có trong pha dầu.

Tổ hợp chế phẩm dùng khu trú được nêu trong bảng 2.

Tình nguyện viên được giải thích cách sử dụng sản phẩm mỹ phẩm. Mỗi tình nguyện viên sử dụng sản phẩm này hai lần và không sử dụng bất kỳ sản phẩm mỹ phẩm nào khác trong thời gian nghiên cứu ngoài nước thơm trung tính. Ảnh chụp mỗi khuôn mặt tình nguyện viên, một ảnh chụp phía trước và hai ảnh bên (trái và phải). Tiếp đó, đo mức collagen và elastin bằng DermaLab® Combo. Tình nguyện viên được cung cấp một lọ chế phẩm mỹ phẩm (50ml), nguồn cung cấp mà đủ dùng trong thời gian một tháng. Sau mỗi tháng tình nguyện viên phải nộp lại một bộ ảnh khác về khuôn mặt và số đo mức elastin và collagen đồng thời nhận thêm kem.

Phép đo luôn được bắt đầu bằng đầu dò siêu âm để kiểm tra mức collagen. Mức collagen được kiểm tra ở ba vị trí khác nhau trên da, một trên trán, một ở má, và một ở cằm. Đầu dò được đặt ở phần cụ thể của da và chụp ảnh siêu âm. Lưu ảnh thu được về da cũng như điểm cường độ collagen trên máy. Sau đó, đo mức elastin sử dụng đầu dò độ đàn hồi, tại hai vị trí của da, cụ thể là má và cằm. Gắn giác hút vào da và mở rộng bằng cơ chế bơm DermaLab®. Lưu các điểm số độ đàn hồi khác nhau trên máy. Sử dụng các phép đo này cho việc phân tích dữ liệu.

Ví dụ 2:

Vì các lý do phân tích các tình nguyện viên được chia thành bốn nhóm tuổi khác nhau. Ở nhóm thứ nhất tình nguyện viên trẻ hơn 55 tuổi; ở nhóm thứ hai tình nguyện viên có độ tuổi từ 55 đến 64. Ở nhóm thứ ba tình nguyện viên có độ tuổi từ 65 đến 74 và ở nhóm thứ bốn là những tình nguyện viên trên 75 tuổi.

Để đánh giá mức collagen, tiến hành 5 phép đo (Thời gian đo: bắt đầu, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng) ở ba vị trí trên da (vùng đo: trán, má, cằm) được lặp lại với các phép đo phân tích phương sai (ANOVA) với điểm collagen là biến phụ thuộc. Quan trọng là, đã có một hiệu quả chính đáng kể về thời gian trong thử nghiệm F, $F(4,92) = 8,91$, $p < 0,001$. Cụ thể hơn, đã có xu hướng tuyến tính đáng kể, $F(1,23) = 55,91$, $p < 0,001$. Thực vậy, trong phân tích thống kê, thử nghiệm cụ thể phải được thực hiện, thử nghiệm F, thường được sử dụng để phân tích các hiệu quả chính. Nó phân tích điểm trung bình trong một nhóm cụ thể (trong trường hợp này các điểm lúc đầu) và chúng khác với nhóm khác như thế nào. Bằng các tiến hành như vậy đối với một số nhóm (trong trường hợp này các điểm lúc đầu của tháng 1, tháng 2 v.v.) bạn sử dụng thử nghiệm F mà trả về giá trị cụ thể.

Nếu giá trị là 0 thì không có hiệu quả. Các giá trị 4 và 92 cho thấy mức độ biến đổi của bản thân thử nghiệm. Quan trọng là phải biết rằng giá trị p là một loại điểm xác suất. Những gì được thực hiện với thử nghiệm F là để biết xác suất lớn như thế nào để thu được các điểm này nếu không có sự cải thiện. Giá trị p là 0,05 có nghĩa là có 96% cơ hội rằng các điểm của tình nguyện viên giữa lần đo 1 và lần đo 2 sẽ khác nhau.

Thông thường, người ta chấp nhận rằng hiệu quả này là đáng kể khi giá trị p nhỏ hơn 0,05. $p < 0,001$ có nghĩa là chúng ta có 99,9% cơ hội điểm cao hơn với các phép đo tiếp theo (sau các phép đo trước). Tất cả các trường hợp này rõ ràng là trường hợp theo sáng chế.

Các điểm collagen của tình nguyện viên cao hơn đáng kể sau bốn tháng sử dụng kem (Điểm số độ đàn hồi trung bình (Mes) = 41,9, Độ lệch chuẩn (SD) = 3,6), so với lúc đầu của thử nghiệm (Điểm số độ đàn hồi trung bình (Mes) = 28,1, Độ lệch chuẩn (SD) = 1,6). Để rõ ràng, (Mes) là điểm cường độ collagen trung bình và (SD) độ lệch trung bình của nó. Các điểm collagen trung bình đạt trung bình trên tất cả các vùng được dò tăng thành bốn điểm sau một tháng sử dụng kem, tăng thành tám điểm sau hai tháng, mười bốn điểm sau ba tháng và mười lăm điểm sau bốn tháng.

Hiệu quả chính của vùng đo cũng đạt mức đáng kể, $F(2,46) = 18,95$, $p < 0,001$. Các điểm collagen cao hơn ở vùng cằm (Điểm số độ đàn hồi trung bình (Mes) = 45,3, Độ lệch chuẩn (SD) = 2,8), so với vùng trán hoặc má (trán: Điểm số độ đàn hồi trung bình (Mes) = 29,6, Độ lệch chuẩn (SD) = 1,3; má: Điểm số độ đàn hồi trung bình (Mes) = 33,9, Độ lệch chuẩn (SD) = 1,8). Tuy nhiên, hiệu quả tương tác về thời gian x vị trí là không đáng kể, $F(8,184) = 0,97$, $p = 0,46$, chứng tỏ rằng kem này có hiệu quả theo cùng một hướng ở tất cả các vị trí trên khuôn mặt. Điểm trung bình đối với các vùng khác nhau có thể được nhận thấy trong bảng 2.

Bảng 2:

Bảng 2 là các điểm collagen trung bình (và độ lệch chuẩn) ở giai đoạn đầu của nghiên cứu và sau một, hai, ba và bốn tháng đối với các khu vực đo khác nhau.

“Mes” viết tắt của “Điểm số độ đàn hồi trung bình”

“SD” viết tắt của “Độ lệch chuẩn”

	Bắt đầu		1 tháng		2 tháng		3 tháng		4 tháng		Sự khác nhau	
	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD
Trán	23	2	28	4	29	3	32	3	36	4	13*	3
Má	27	2	29	2	35	4	37	3	42	5	15*	3
Cằm	35	2	39	4	43	4	59	3	59	6	15*	4

* Đáng kể với $p < 0,05$

Tiếp theo, tiến hành phân tích phương sai ANOVA trong đó chúng tôi đưa vào biến nhóm tuổi dùng làm nguồn biến thiên giữa các đối tượng. Tác động của thời gian vẫn đáng kể, $F(4,80) = 6,71$, $p < 0,001$. Tuy nhiên, không có tác động quan trọng của nhóm tuổi, $F(3,20) = 0,19$, $p = 0,90$. Tình nguyện viên không có các điểm collagen thấp hơn phụ thuộc vào tuổi của họ. Điều này có thể là do số lượng tình nguyện viên ít và sự không đồng nhất trong các mẫu. Không có tác động tương tác của thời gian x Nhóm tuổi (xem Fig. 3), hoặc không có bất kỳ tác động tương tác đáng kể nào, $F_s < 1$, $p_s > 0,50$. Tuy nhiên, tác động thời gian là đáng kể trong tất cả bốn nhóm tuổi, cho thấy rằng, mặc dù có sự khác nhau nhỏ về điểm, liệu pháp này có hiệu quả đối với tất cả các mẫu.

Để đánh giá độ đàn hồi của da, tiến hành 5 phép đo (thời gian: bắt đầu, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng) ở hai vùng da (khu vực đo: cằm, má) được lặp lại hai lần (điểm: E, VE) bằng cách phân tích phương sai các phép đo lặp lại (ANOVA) về độ đàn hồi. Quan trọng là, đã có tác động quan trọng đáng kể của thời gian, $F(4,96) = 8,02$, $p < 0,001$. Xu hướng tuyến tính đáng kể lại được quan sát, $F(1,24) = 27,87$, $p < 0,001$. Điểm số độ đàn hồi cao hơn đáng kể sau bốn tháng sử dụng chế phẩm dùng khu trú (kem) (Điểm số độ đàn hồi trung bình (Mes) = 3,55, Độ lệch chuẩn SD = 0,3), so với ở thời điểm bắt đầu thử nghiệm (Điểm số độ đàn hồi trung bình (Mes) = 2,75, Độ lệch chuẩn SD = 0,3). Điểm số độ đàn hồi trung bình mà được tính trung bình trên cả hai khu vực được dò tăng 0,3 điểm sau một tháng sử dụng chế phẩm dùng khu trú (kem), tăng 0,7 điểm sau hai tháng, tăng 0,7 điểm sau ba tháng và tăng 0,8 điểm sau bốn tháng.

Cũng có hiệu quả quan trọng đáng kể về điểm số, điểm số VE thấp hơn điểm số E. Tuy nhiên, đã không có hiệu quả quan trọng về khu vực. Quan trọng hơn, tác động tương tác về thời gian x khu vực là không đáng kể và không phải là tác động tương tác ba chiều, $p_s > 0,50$. Điểm số trung bình đối với các khu vực khác nhau có thể được nhận thấy trong bảng 3.

Bảng 3.

Trong bảng 3, điểm số độ đàn hồi trung bình và độ lệch chuẩn ở thời điểm đầu của nghiên cứu và sau một và hai tháng đối với các khu vực đo khác nhau.

“Mes” là viết tắt của “Điểm số độ đàn hồi trung bình”

“SD” là viết tắt của “Độ lệch chuẩn”

(E) là mô đun Young. (VE) là tính nhót đàn hồi.

	Bắt đầu		1 tháng		2 Tháng		3 Tháng		4 tháng		Sự khác nhau	
	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD
VE- Má	0,8	0,2	1,2	0,4	1,3	0,1	1,2	0,3	1,3	0,4	0,5	0,3
E – Má	4,4	1,1	4,6	1,0	5,2	1,0	5,1	0,6	5,5	0,9	1,1*	1,0

VE – Cầm	0,7	0,1	0,8	0,2	1,1	0,3	1,1	0,1	1,1	0,3	0,4	0,2
E – Cầm	5,1	0,9	5,4	1,0	6,1	1,3	6,1	1,0	6,3	1,2	1,2*	1,1

* Đáng kể với $p < 0,05$

Theo phân tích điểm số điểm collagen, tiến hành phân tích ANOVA bằng cách sử dụng biến nhóm tuổi làm yếu tố biến thiên nội. Hiệu quả về thời gian lại là đáng kể, $F(4,84) = 8,56$, $p < 0,001$. Đã không có hiệu quả quan trọng về nhóm tuổi, $F(3,21) = 1,78$, $p = 0,18$. Tình nguyện viên đã không có điểm số elastin thấp hơn đáng kể tùy thuộc vào tuổi của họ. Điều này có thể là do số lượng tình nguyện viên ít và tính không đồng nhất. Quan trọng là, đã không có tác động tương tác về Thời gian x Nhóm tuổi, $F(12,84) = 0,87$, $p = 0,58$. Sự liên quan này không có hiệu quả khác biệt liên quan đến tuổi của tình nguyện viên.

Hình ảnh về collagen của da được thể hiện trong Fig. 1 và Fig. 2. Theo dữ liệu này, các hình ảnh sau điều trị thể hiện cường độ tăng đáng kể. Dường như rằng nhiều sợi collagen liên kết có trong hạ bì da. Ngoài ra, các điểm đại diện cho collagen dường như là kết nối nhiều hơn và gần hơn với lớp biểu bì.

Sự giảm nếp nhăn trên khuôn mặt được mong đợi nhưng không thể được đánh giá chính xác bằng cách sử dụng trong các ảnh về khuôn mặt của tình nguyện viên. Nhiều nghiên cứu nên được thực hiện.

Sự tăng trưởng của tóc cũng được đánh giá trên tình nguyện viên 85 tuổi bị rụng tóc và tóc thưa. Người này sử dụng chế phẩm dùng khu trú (kem) trên nền da đầu trên trán của bà ta trong 6 tháng. Phân tích tiếp theo cho thấy sự trở lại của mái tóc khỏe và dày sau 3 tháng.

Những người bị DHT do bị thưa tóc sử dụng dung dịch phun của chế phẩm theo sáng chế (JR101) trong 2 tháng trên vùng thưa tóc của phần phía sau của da đầu. Tóc bắt đầu mọc dày hơn và nhiều hơn sau 2 tháng.

Bông da được đánh giá trên kỹ thuật viên phòng thí nghiệm người làm bông cả hai tay. Một tay được điều trị trong một tháng bằng chế phẩm theo sáng chế (JR101), và một tay

thì không. Sau một tháng, tay được điều trị bằng JR101 đã phát triển làn da mịn mới. Tay không được điều trị phát triển sẹo.

Kết luận

Trong nghiên cứu bốn tháng mức collagen và elastin ở da được điều tra nghiên cứu cùng với hiệu quả của hợp chất theo sáng chế (JR 101) trong chế phẩm dùng khu trú (kem) về các mức này. Kết quả cho thấy rằng chế phẩm dùng khu trú có hiệu quả cao trong việc kích thích mức collagen và elastin ở da ở một số khu vực khác nhau trên khuôn mặt. Hiệu quả đối với da vẫn còn ít nhất trong hai tháng đầu tiên và dường như được quan sát đối với tất cả các nhóm tuổi khác nhau. Hiệu quả về mức collagen sau hai tháng là theo trình tự của 8 điểm cường độ, tức là tăng 30% collagen so với ban đầu. Sau bốn tháng sự tăng này lên đến 15 điểm hoặc tăng 55% collagen so với ban đầu. Hiệu quả về mức elastin sau hai tháng là theo trật tự 0,7 điểm đàn hồi, tức là tăng 25% elastin so với ban đầu. Sau bốn tháng mức elastin đã tăng 28% so với ban đầu.

Hiệu quả của chế phẩm dùng khu trú đối với việc làm giảm nếp nhăn sẽ đạt được từ sự tăng mức elastin và collagen này. Điều này sẽ bắt đầu ngay khi bắt đầu điều trị, tuy nhiên khi các sợi collagen được tạo thành ở da, sẽ mất một thời gian nhất định để các sợi đó liên kết và tiếp cận bề mặt của da. Hiệu quả lớn đối với da sẽ rõ ràng sau khoảng ba đến bốn tháng.

Ví dụ 3:

Hai mươi tình nguyện viên (8 nữ) đã tham gia nghiên cứu này. Tuổi trung bình của tình nguyện viên là 54 tuổi (SD = 11 tuổi). Tình nguyện viên không có tiền sử cấy tóc và có chế độ ăn ngủ bình thường.

Đầu tiên, tình nguyện viên đọc và ký giấy đồng ý thông tin trong đó họ đã tiếp nhận thông tin về sản phẩm tái tạo tóc. Họ đã nhận được thông tin rằng sản phẩm JR101s này được thiết kế để thúc đẩy sự tăng trưởng của tóc, rằng sản phẩm này dựa trên cơ sở các hợp chất tự nhiên và rằng việc sử dụng sản phẩm này sẽ không gây tác dụng có hại. Tình nguyện viên đã nhận được hướng dẫn rõ ràng về cách sử dụng sản phẩm và được đề nghị sử dụng sản phẩm ít nhất một lần một ngày trên da đầu và không sử dụng bất kỳ sản phẩm nào khác cho sự tăng trưởng hoặc tái tạo của tóc trong thời gian nghiên cứu.

Để đo sự tăng trưởng của tóc, độ dày của tóc và sự tái tạo màu tình nguyện viên đã có các buổi họp hàng tháng để chiếu lên màn ảnh các tiến triển của chúng. Trong buổi họp này, các ảnh được chụp để đo và tính toán sự tăng trưởng thực tế của tóc và các tình nguyện viên điền vào bảng câu hỏi để chứng minh hiệu quả của việc sử dụng sản phẩm. Bảng câu hỏi gồm 14 câu hỏi và dựa trên bảng câu hỏi về sự tăng trưởng của tóc của Barber (1998). Tình nguyện viên đã trả lời bằng cách đánh dấu có hoặc không đối với mỗi câu hỏi. Hai câu hỏi đầu tiên là: ‘Bạn có nhận thấy sự tăng trưởng của tóc mới trong tháng vừa qua không?’ và ‘Bạn có nhận thấy sự tăng trưởng của tóc mới kể từ khi bắt đầu điều trị không?’. Hai câu hỏi tiếp theo đã hỏi câu hỏi tương tự đối với sự rụng tóc: ‘Bạn có nhận thấy bất kỳ sự rụng tóc mới nào trong tháng vừa qua không / kể từ khi bắt đầu điều trị?’ câu hỏi thứ sáu là: ‘Bạn có nhận thấy sự rụng tóc nhiều hơn so với trước khi bắt đầu điều trị không?’ Tiếp theo, tình nguyện viên đã trả lời các câu hỏi: ‘Bạn có nhận thấy rằng cảm giác là tóc của bạn dày hơn trong tháng vừa qua không / kể từ lúc bắt đầu điều trị?’ và ‘Bạn có nhận thấy rằng có cảm giác là tóc của bạn khỏe hơn trong tháng vừa qua không / kể từ lúc bắt đầu điều trị?’. Câu hỏi thứ mười và câu hỏi thứ mười một đã hỏi liệu có cảm giác là tóc ít gãy hơn trong tháng vừa qua không / kể từ lúc bắt đầu điều trị. Cuối cùng, các câu hỏi đã hỏi liệu họ có nhận thấy tóc của họ có màu hơn và liệu nó có trở nên ít xám màu hơn / ít trắng hơn trong tháng trước không / kể từ lúc bắt đầu điều trị. Các câu hỏi này đã giải quyết một số vấn đề và nhằm để chứng minh sự kháng biệt nhận biết được, cả trong tháng trước và kể từ khi bắt đầu điều trị. Trước hết, các kết quả đã được đề cập đối với sự tăng trưởng của tóc và sự rụng tóc. Ngoài ra, các phát hiện liên quan đến độ khỏe của tóc và độ bền và độ dày được đề cập. Cuối cùng, bằng chứng đối với sự thay đổi màu được đề cập.

Sự tăng trưởng của tóc được chứng minh bằng hai câu hỏi khác nhau. Ở fig. 26 dữ liệu đối với sự tăng trưởng rõ ràng của tóc được thể hiện, đối với sự tăng trưởng của tóc trong tháng trước và kể từ lúc bắt đầu điều trị. Sau 1 tháng điều trị 47% tình nguyện viên nhận thấy sự tăng trưởng của tóc mới. Sau 6 tháng điều trị, 94% tình nguyện viên nhận thấy sự tăng trưởng của tóc mới.

Các câu hỏi chứng minh sự rụng tóc đã hỏi liệu tình nguyện viên có nhận thấy rằng bất kỳ sợi tóc mới nào rơi ra và liệu sự rụng tóc có tăng hay không kể từ lúc bắt đầu điều trị. Trong toàn bộ quá trình điều trị, 14% tình nguyện viên đã nhận thấy rằng một số tóc mới rơi ra. 20% tình nguyện viên chỉ ra rằng ở thời điểm nhất định trong quá trình điều trị họ

nhận thấy sự tăng rụng tóc từ khi điều trị. Các câu hỏi khác chỉ ra rằng tình nguyện viên cảm thấy rằng sự rụng tóc này là do nhiều tóc khỏe chiếm khu vực của tóc cũ yếu.

Fig. 27 thể hiện câu trả lời cho câu hỏi chứng minh sự rụng tóc mới trong tháng trước và sự rụng tóc nhiều hơn kể từ lúc bắt đầu điều trị. Lưu ý rằng dữ liệu về hai bệnh nhân bị rụng tóc không giành cho các câu hỏi này hoặc không cho câu hỏi bất kỳ trong số các câu hỏi sau đây.

Các câu hỏi về độ khỏe, độ dày và độ yếu của tóc dẫn đến các câu trả lời tương tự đối với tất cả các tình nguyện viên, cho thấy rằng họ cảm thấy tóc trở nên khỏe hơn, dày hơn và ít gãy hơn. Xấp xỉ 85-92% tình nguyện viên đã nhận thấy tóc khỏe và dày hơn và tóc ít gãy hơn trong quá trình điều trị (Fig. 28).

Câu hỏi cuối cùng đã hỏi tình nguyện viên liệu họ có nhận thấy tóc của họ giữ màu tốt hơn (ví dụ, tóc ít bạc/hoa râm hơn). Để phân tích câu trả lời cho các câu hỏi này chúng tôi chỉ đưa vào dữ liệu về tình nguyện viên là những người đã bị bạc tóc/ hoa râm trước khi bắt đầu điều trị. Kết quả chỉ ra rằng tất cả tình nguyện viên có tóc bạc/ hoa râm nhận thấy màu tóc đậm hơn nhiều trong quá trình điều trị (Fig. 29).

Đối với mỗi tình nguyện viên một khu vực cụ thể được chọn để phân tích sự tăng trưởng của tóc. Thông thường, khu vực này là chỗ hói hoặc chỗ tóc thưa. Sự tăng trưởng của tóc được đo bằng cách đếm và ước lượng tổng số tóc dày/mỏng trên chỗ cụ thể này, trên cơ sở ảnh phân tích kỹ thuật số.

Phân tích đầu tiên là phân tích trên dữ liệu tình nguyện viên bị hói, bao gồm dữ liệu bệnh nhân rụng tóc. Tính trung bình, dữ liệu này đưa ra bằng chứng rõ ràng rằng cả tóc mỏng và nhiều tóc dày đột nhiên bắt đầu phát triển đối với tình nguyện viên là những người không có tóc tại vị trí được khảo sát (Fig. 30).

Đối với tình nguyện viên bị hói, chúng tôi điều tra % độ tăng trưởng/ tổng số tóc. Các dữ liệu này thể hiện rõ mức tăng đáng kể về sự tăng trưởng của tóc. Sau 6 tháng, toàn bộ cả tóc mỏng dài và tóc dày đã tăng 3 đến 4 lần (Fig. 31).

Các phân tích dữ liệu về tóc thưa và tóc dày thể hiện rõ ràng rằng tình nguyện viên có tóc thưa có sự tăng đáng kể về lượng tóc dày (Fig. 32).

Theo kết quả của bảng câu hỏi, dữ liệu từ tình nguyện viên có tóc bạc/ hoa râm thể hiện rõ bằng chứng rằng tóc của tình nguyện viên có màu tốt hơn (Fig. 33).

Dữ liệu nhận được qua bảng câu hỏi và sự phân tích hình ảnh đưa ra bằng chứng rõ ràng rằng chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có hiệu quả cao trong việc

tái tạo sự tăng trưởng của tóc. Dữ liệu đề xuất rằng việc sử dụng chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế cho da đầu làm làm tăng đáng kể tổng số tóc, thậm chí ở tình nguyện viên không có tóc ở khu vực khảo sát và ở tình nguyện viên bị tình trạng lâm sàng của bệnh rụng tóc toàn bộ. Ngoài ra, các kết quả cho thấy rằng công thức này có hiệu quả phục hồi tóc, làm cho tóc dày hơn và tóc khỏe hơn cũng như tóc có màu ban đầu. Các kết quả tổng thể này cho thấy một sự tái tạo tóc và các tế bào liên quan đến chu kỳ tăng trưởng của tóc.

Tuy nhiên, rõ ràng là có khác biệt về cá nhân nhất định về hiệu quả điều trị. Tức là, không phải tất cả các tình nguyện viên thể hiện cùng một mức tăng về sự tăng trưởng của tóc và độ khỏe của tóc. Mặc dù điều này có thể là kết quả của một số yếu tố khác nhau, yếu tố căng thẳng và yếu tố dinh dưỡng có thể có liên quan.

Kết luận lại, mục đích của nghiên cứu này là thẩm định xem liệu việc sử dụng nước thơm có công thức HRF1 có làm thay đổi đáng kể sự tăng trưởng của tóc hay không. Phân tích các kết quả thu được trong thời gian hơn sáu tháng. Các kết quả này cho thấy rằng chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có hiệu quả cao trong việc làm tăng sự tăng trưởng của tóc.

Ví dụ 4:

Một phụ nữ bị vấn đề về móng dễ gãy và nấm móng kéo dài đã điều trị móng chân hai lần mỗi ngày trong thời gian một tháng. Móng trở nên khỏe hơn và sáng hơn và nấm chân của bà ta dần biến mất. Sau một tháng, chân hoàn toàn không bị nấm.

Dữ liệu thử nghiệm:

Chế phẩm kem (mỹ phẩm và điều trị bệnh):

Kem chứa JR101s dưới dạng hoạt chất/sản phẩm cho sản xuất thử được bào chế theo quy trình sau: chế phẩm dầu:

Ví dụ về chất pha loãng 1/100: 40mL (JR101s không tinh sạch) + và 4 lít dầu (ví dụ: dầu jojoba hoặc dầu oliu) = sản phẩm A

Một phương pháp điều chế là khuấy hoặc trộn mạnh với cả hai JR101s cùng với dầu nên để thu được sản phẩm A mà sản phẩm này tạo nền của loại chế phẩm dùng khu trú bất kỳ.

Phương pháp điều chế bổ sung khác là ngâm hợp chất JR101s với dầu nền. Ngâm là quy trình đã được biết rõ. Phương pháp ngâm được ưu tiên là bổ sung hợp chất JR101s với dầu nền ở tỷ lệ nêu trên và khuấy 5 phút một ngày trong 2-3 tuần ở nhiệt độ phòng. Tối ưu là, hợp chất JR101s sẽ được trộn với dầu nền và tinh sạch.

Sau quy trình ngâm người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng sản phẩm A có hai pha (pha trên: pha dầu + pha dưới: pha nước). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thu pha dầu là phần tinh sạch của quy trình ngâm. Quy trình ngâm tạo ra sản phẩm khá tinh sạch nhưng không thiết yếu đối với hiệu quả của thành phẩm bởi vì không có thành phần độc sẽ thấm qua da.

Quy trình sau đây minh họa một số hỗn hợp có thể có của kem chứa JR101s, có phạm vi từ kem chứa nhiều dầu để dùng qua da đến dung dịch phun chứa nhiều nước hơn để dùng cho sự tăng trưởng của tóc, có JR101s mà đã được trộn tinh sạch với dầu nền hoặc ở dạng đã được ngâm trộn với dầu nền.

Bảng 4:

Thành phần kem	Phạm vi chung (% theo khối lượng)	Giá trị ưu tiên (% theo khối lượng)	Sản xuất thử 100 lít kem theo sáng chế
Nước	0-99,9	57	57
JR101s (tinh sạch hoặc được ngâm)	0,1-99,9	13	13
tá được chấp nhận được = dầu nền (ví dụ jojoba hoặc dầu oliu)	0-99,9	7	7
Chất nhũ hóa (ví dụ tefose® 2000)	0-50	3	3
Propylen Glycol	0-99,9	20	20
Tổng cộng		100	100

Nghiên cứu so sánh về sự phục hồi collagen giữa (chế phẩm dùng khu trú (kem) + JR101s và chế phẩm dùng khu trú (kem) không có JR101s (giả dược)).

Bảng 5:

Chế phẩm dùng khu trú	% phục hồi collagen từ 6 đến 48 tháng	% sự sinh trưởng của tóc từ 6 đến 48 tháng	% phục hồi da từ 6 đến 48 tháng
Kem (Dầu nền + JR101s ở 13% theo khối lượng)	(45-100)±10	(65-90)±12	(80-95)±12
Kem (Dầu nền - JR101s) = giả dược	(10-12)±15	(7-9)±10	(15-18)±19

Các kết quả của nghiên cứu so sánh về sự phục hồi collagen giữa (chế phẩm dùng khu trú+ JR101s và không có JR101s (giả dược)) được nêu trong bảng 5, giá trị thứ nhất trong ngoặc tương ứng với sự điều trị 6 tháng và giá trị thứ hai tương ứng với sự điều trị 48 tháng), và 100% collagen hoặc sự phục hồi da tương ứng với tổng số collagen ở da và

100% sự tăng trưởng của tóc tương ứng với sự tồn tại của các sợi tóc dài 2 đến 6 cm. Trong bảng 5 dầu nền được sử dụng là dầu oliu.

Kết luận là, hiệu quả sự tăng trưởng của tóc và sự phục hồi của da liên quan trực tiếp đến sự phục hồi collagen. Hợp chất JR101s có hiệu quả tích cực trong sự phục hồi collagen. Thử nghiệm giả dược (đối chứng) ở bảng 5 chỉ sử dụng dầu nền (dầu oliu hoặc dầu jojoba) thể hiện mức collagen thay đổi bất thường nhưng không có xu hướng tăng và khẳng định hoạt tính của JR101s trong sự phục hồi collagen. Rõ ràng là nghiên cứu giả dược thể hiện sự phục hồi collagen nhất định nhưng do sự biến thiên chuẩn nó cũng thể hiện rằng đối tượng bị mất collagen. Điều này là bình thường bởi vì mức collagen tăng và giảm tùy thuộc vào sự tiếp xúc với các yếu tố bên ngoài chẳng hạn như mặt trời (UV), sự căng thẳng và dinh dưỡng. Chuẩn $\pm$ độ lệch sẽ thể hiện điều đó. Do đó hiệu quả đáng ngạc nhiên (% sự phục hồi collagen và % sự tăng trưởng của tóc từ 6 đến 48 tháng) chỉ do hoạt chất có công thức (I) theo sáng chế, tức là JR101s).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rằng kết quả được nêu ở bảng 5 (khi sử dụng JR101s cùng với dầu nền) sẽ không thu được bằng cách xoa bóp đơn giản da đầu. Các kết quả thu được bằng cách xoa bóp da đầu sẽ tương tự hoặc thậm chí thấp hơn so với các kết quả thu được khi sử dụng giả dược.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả kèm theo các phương án cụ thể của, hiển nhiên là nhiều biến thể, cải biến và biến đổi sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Do đó, sáng chế bao gồm tất cả các biến thể, cải biến và biến đổi mà thuộc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ sau đây.

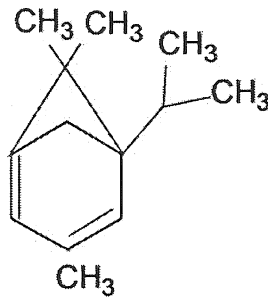
Tài liệu tham khảo:

- [1] Ulf Peters: Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, the University of Tennessee, Knoxville, August 2002
- [2] Gert Köbrich: Bredt Compounds và quy tắc Bredt. Angew. Chem. Internat. Edit 1973
- [3] A study of the hiệu quả of Strain on the Structure và Reactivity of Olefin đầu cầu: Lease, T.G., và đồng tác giả J Am Chem Soc 1993
- [4] Wilhelm F. Maer và Paul von Ragué Schleyer: Evaluation và Prediction of the stability of Olefin đầu cầu. J. Am Chem Soc 1981, 103, 1891-1900

- [5] Stephen L. Mayo et al: DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulation. J. Phys Chem. 1990, 94, 8897-8909.
- [6] Bartlett S, Bolt A, Ironmonger A, Joce C, Nelson A, Woodhall T. Cấu hình stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first cấu hìnhally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides. Chemistry. 2005 Oct 21;11(21):6277-85.
- [7] Li C1, Choi P. Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkan và metyl methacrylate oligomers. J Phys Chem B. 2006 Apr 6;110(13):6864-70, Curcio, N.M. & Parish, L.C. (2009). Injectable fillers: An American perspective. Giornale Italiano di dermatologia venereologia, 3, 271-279.
- DermaLab Combo (2010). Cortex Technology, Denmark.
- De Rigal, J., Escoffier, C., Querleux, B., Faivre, B, Agache, P, & Lévêque, J.J. (1989). Assessment of sự lão hóa of the human da by In vivo ultrasonic imaging. J Invest Dermatol. 93, 621-625.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



công thức (I).

2. Chế phẩm dùng khu trú chứa hợp chất theo điểm 1 kết hợp với tá dược được dụng.
3. Chế phẩm dùng khu trú chứa hợp chất theo điểm 1 kết hợp với tá dược được dụng, trong đó hợp chất theo điểm 1 có mặt với lượng có hiệu quả đối với ít nhất là một trong số bao gồm ngăn ngừa bỏng do nhiệt ở da người, ngăn ngừa bỏng do hóa chất ở da người, ngăn ngừa rụng tóc ở da người, ngăn ngừa hói, điều trị bỏng do nhiệt ở da người, điều trị bỏng do hóa chất ở da người, điều trị hói, và điều trị rụng tóc ở da người.
4. Chế phẩm dùng khu trú theo điểm 2, trong đó tá dược được dụng chứa dầu oliu hoặc dầu jojoba.
5. Chế phẩm dùng khu trú theo điểm 2, trong đó chế phẩm dùng khu trú này được bào chế dưới dạng kem.
6. Chế phẩm dùng khu trú theo điểm 2, trong đó chế phẩm dùng khu trú này chứa từ 0,1% đến 15% theo khối lượng hợp chất theo điểm 1.
7. Chế phẩm dùng khu trú theo điểm 2, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất một trong số axit palmitic, axit palmitoleic, axit erucic, axit eicosenoic, axit docosenoic, axit oleic, và axit linoleic.

8. Chế phẩm dùng khu trú chứa hợp chất theo điểm 1 kết hợp với tá dược dược dụng, trong đó hợp chất theo điểm 1 có mặt với lượng có hiệu quả để kích thích ít nhất một trong số bao gồm sửa chữa ADN, sửa chữa tế bào, giảm nếp nhăn, giảm mẩn đỏ, giảm nám, giảm tổn hại do UV, hiệu quả chống oxi hóa, sửa chữa chống nhiễm trùng da, đặc tính làm mềm tăng, đặc tính dưỡng ẩm tăng, sự sản xuất collagen tăng, giảm sự xuất hiện tổn thương da bất thường, giảm tổn thương móng do nấm, và giảm tổn thương do UV.

9. Phương pháp cải thiện thông số thẩm mỹ ở người bao gồm việc cho người cần sử dụng chế phẩm dùng khu trú theo điểm 2 với lượng hiệu quả để cải thiện thông số thẩm mỹ, và trong đó thông số thẩm mỹ được chọn từ nhóm bao gồm rụng tóc, hói, collagen và elastin ở da người, sự tăng trưởng của tóc hoặc móng, sự trẻ hóa và sự phục hồi da, và sự trẻ hóa và sự phục hồi móng, và trong đó phương pháp này không bao gồm phương pháp điều trị bệnh.

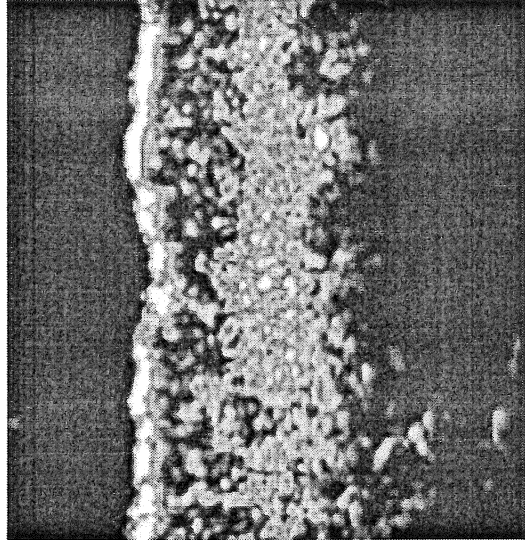


FIG.1

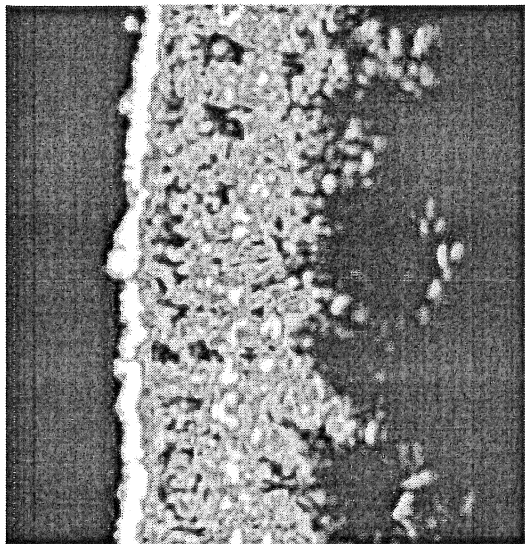


FIG.2

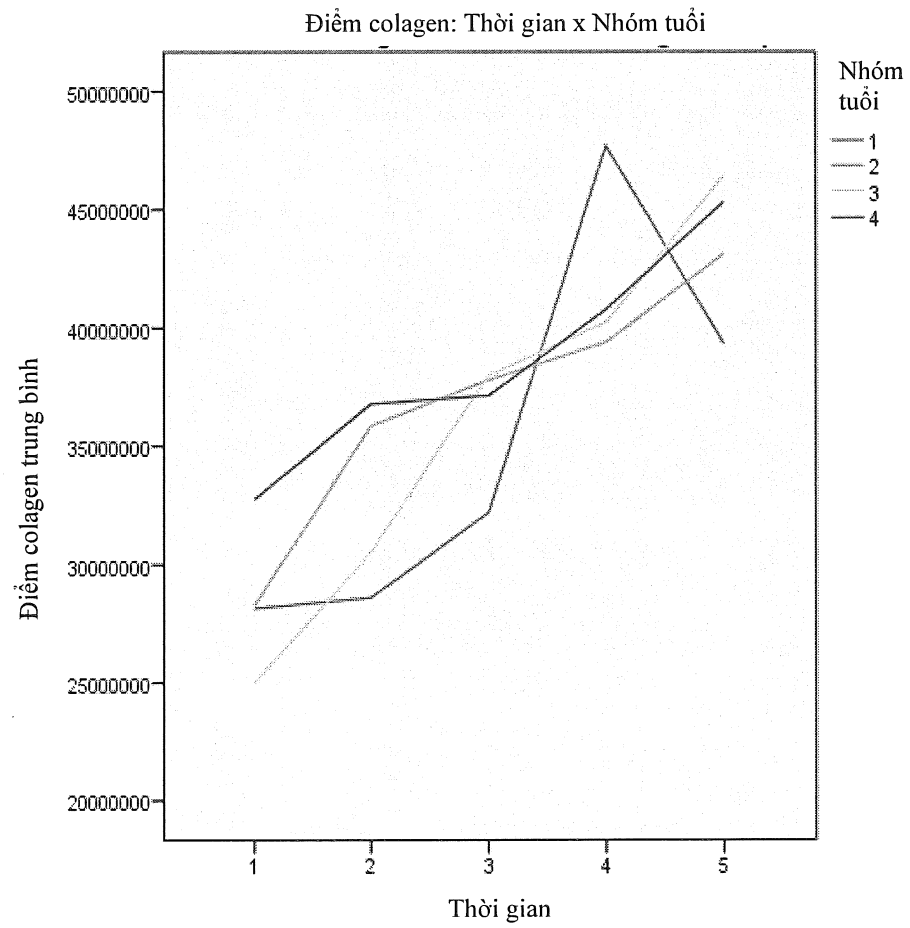


FIG.3



FIG.4

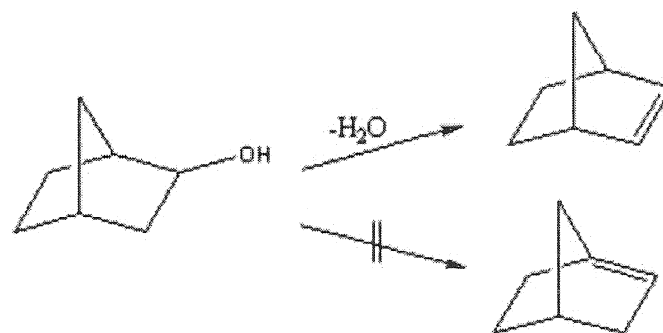


FIG. 5

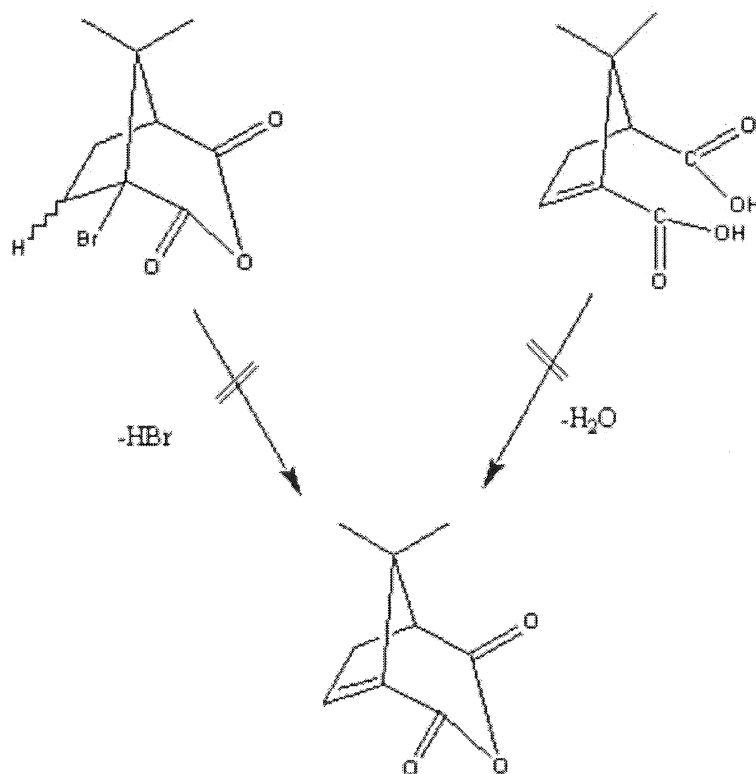
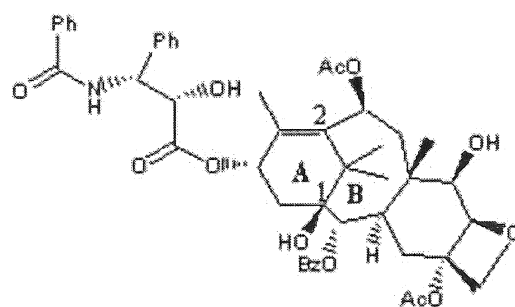


FIG. 6



Taxol

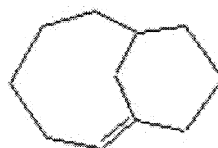


FIG.7

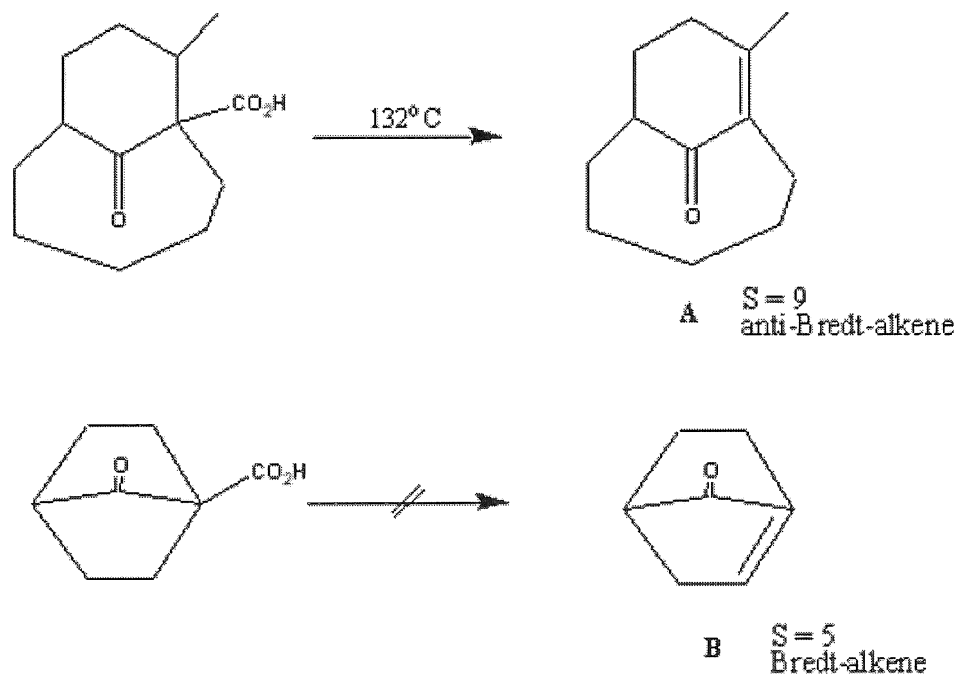


FIG.8

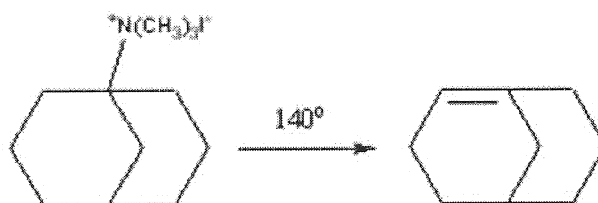


FIG.9

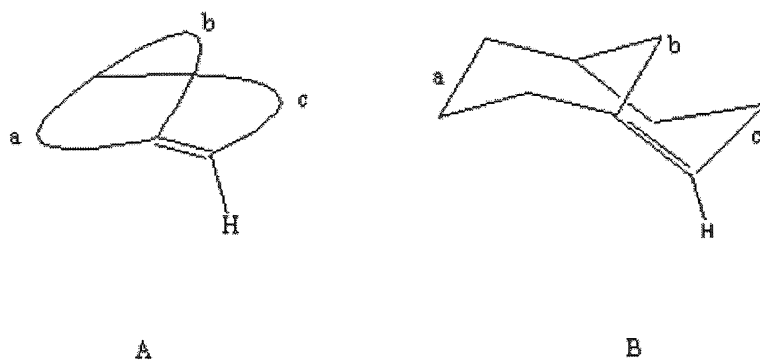


FIG.10

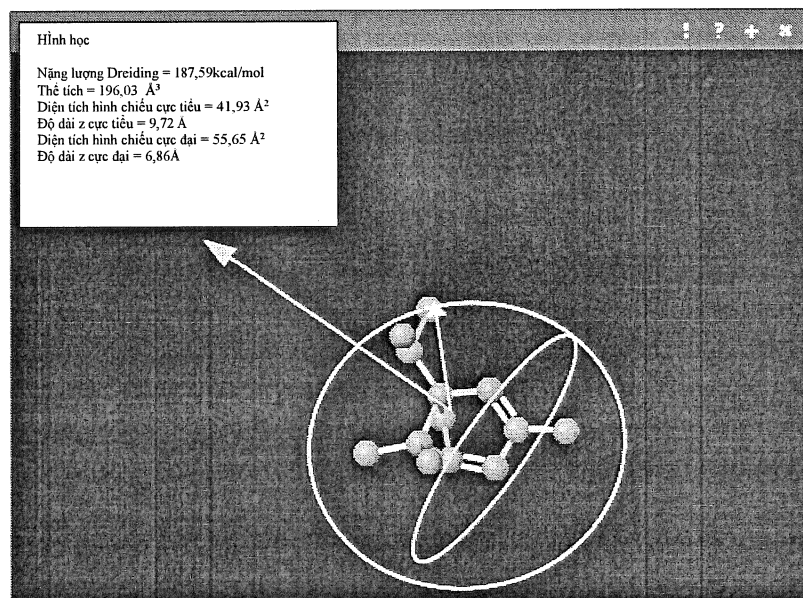


FIG. 11

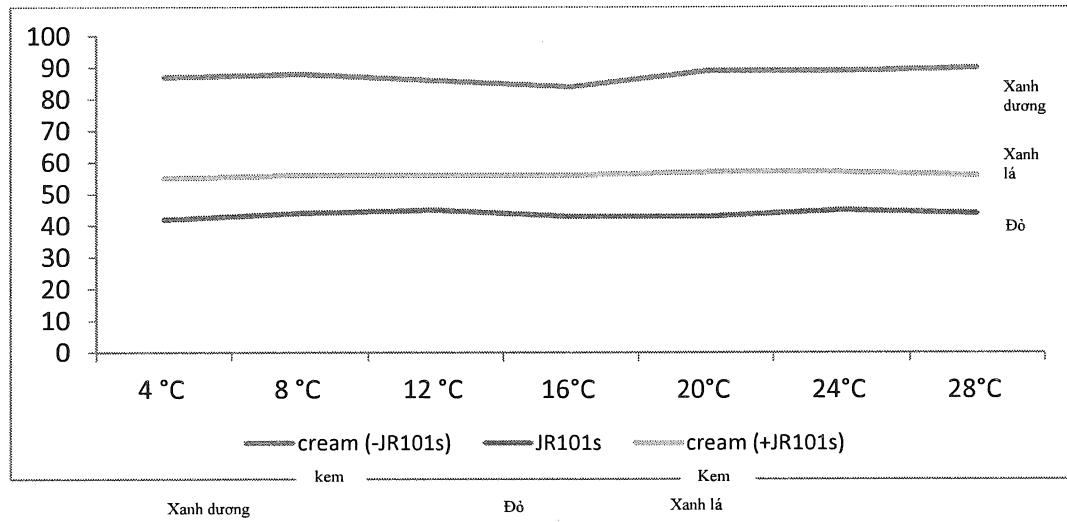


FIG.12

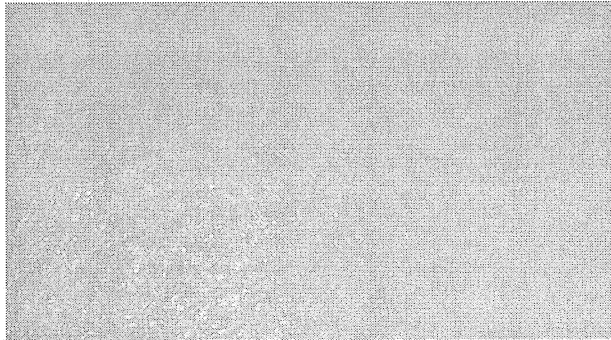


FIG.13

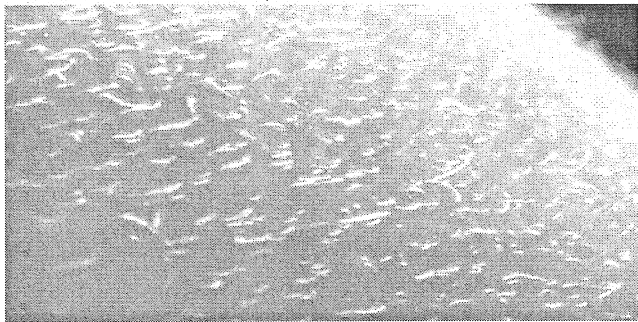


FIG.14

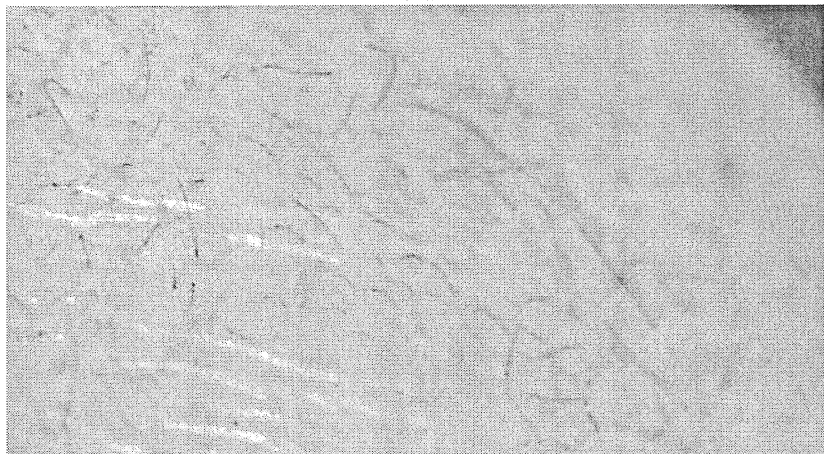


FIG.15



FIG.16



FIG.17

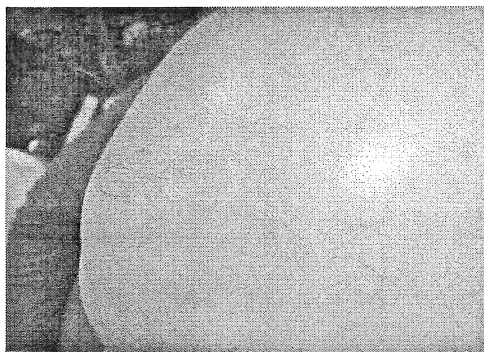


FIG.18

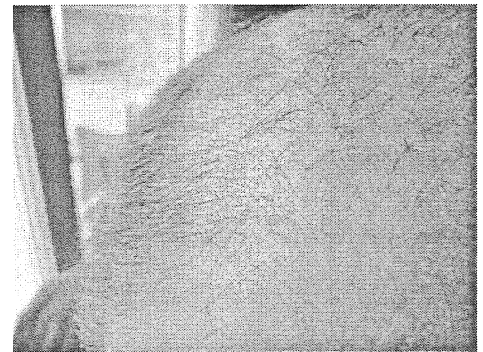


FIG.19

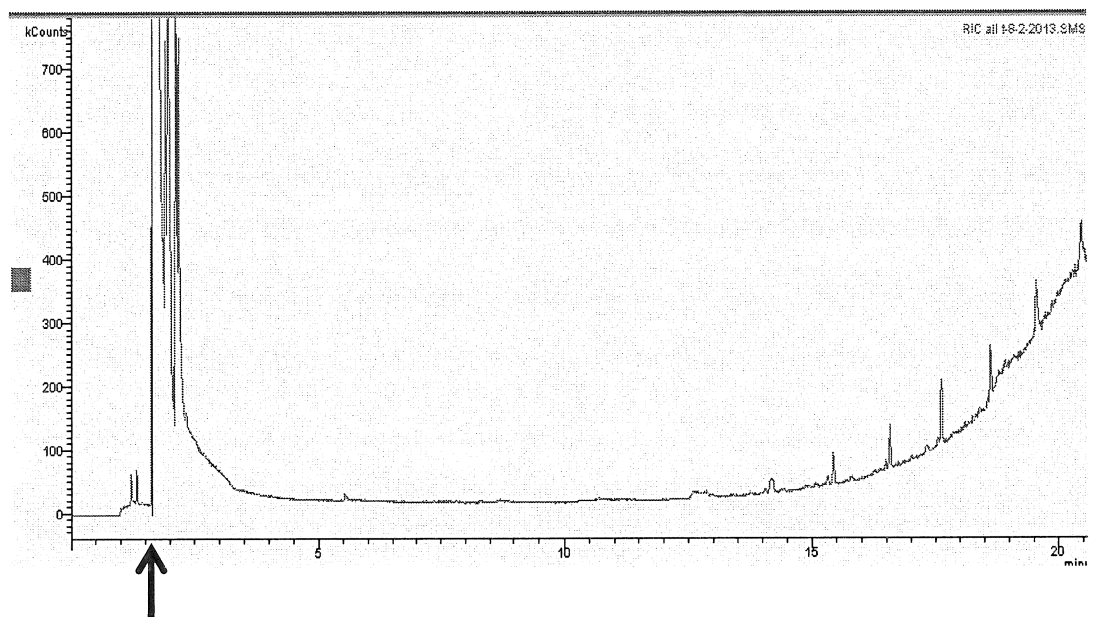


FIG.20

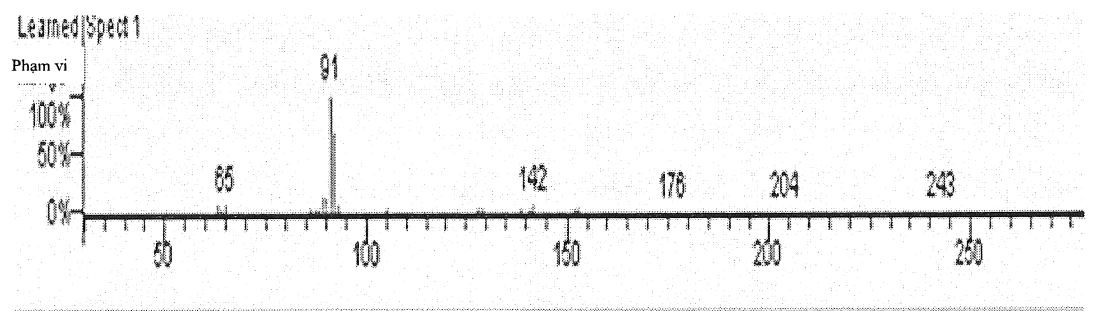


FIG.21

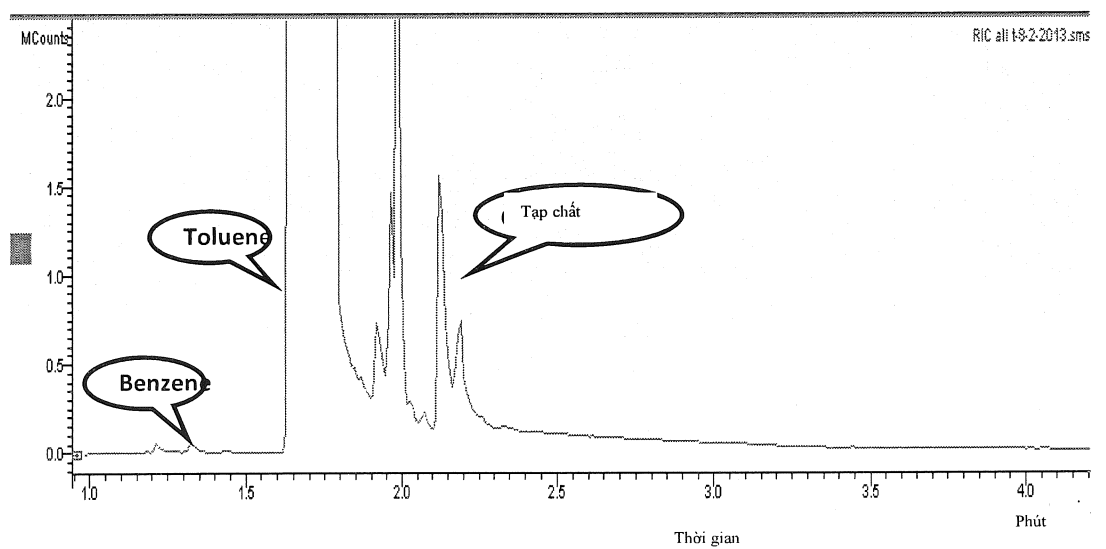


FIG.22

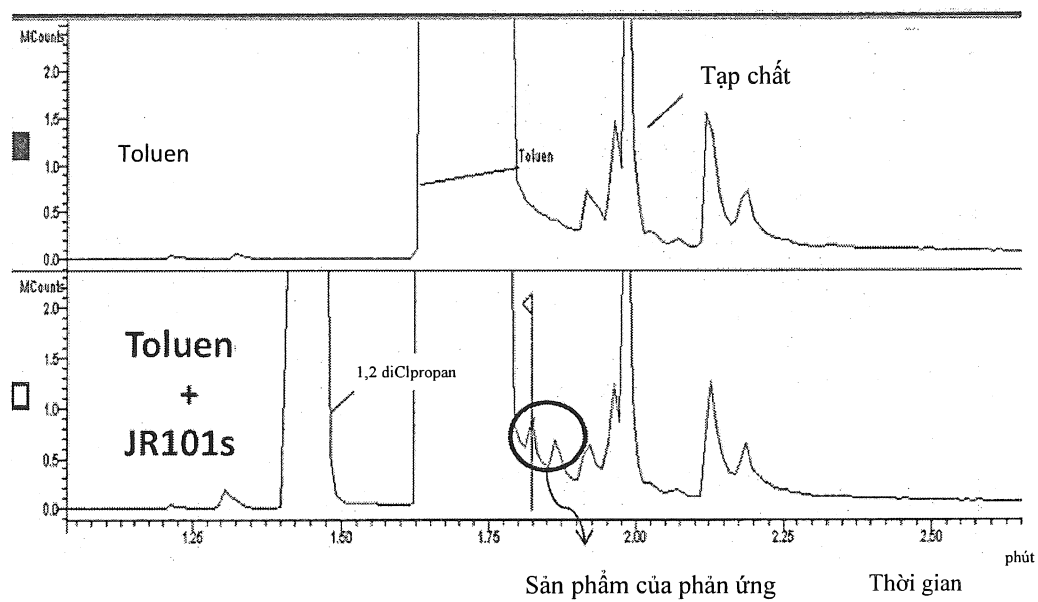


FIG.23

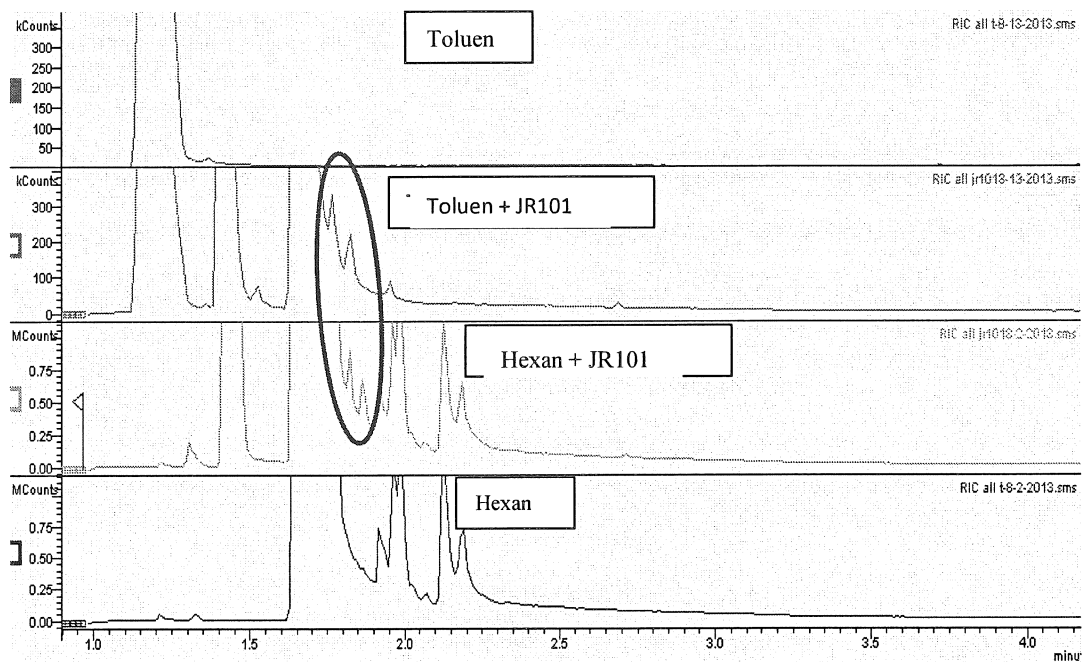


FIG.24

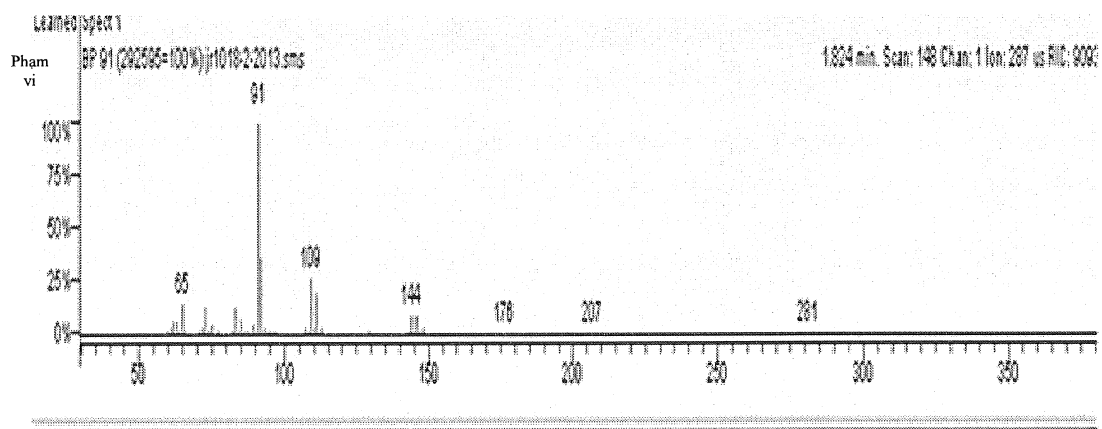


FIG.25

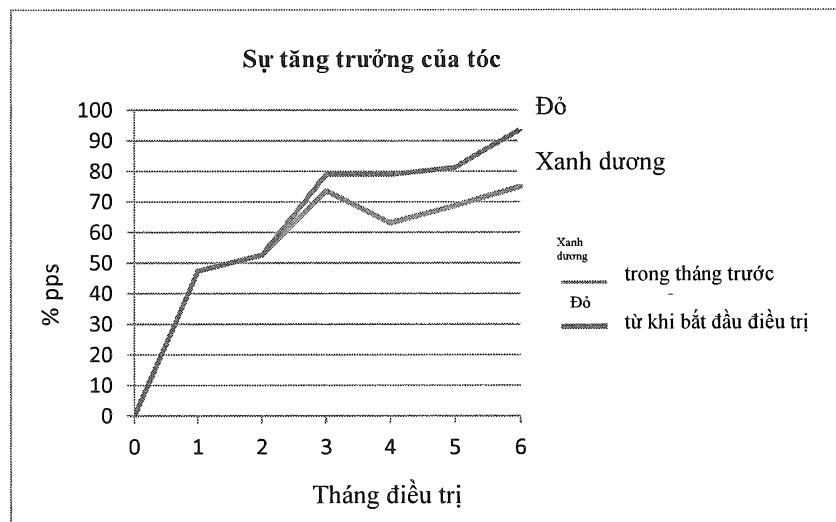


FIG.26

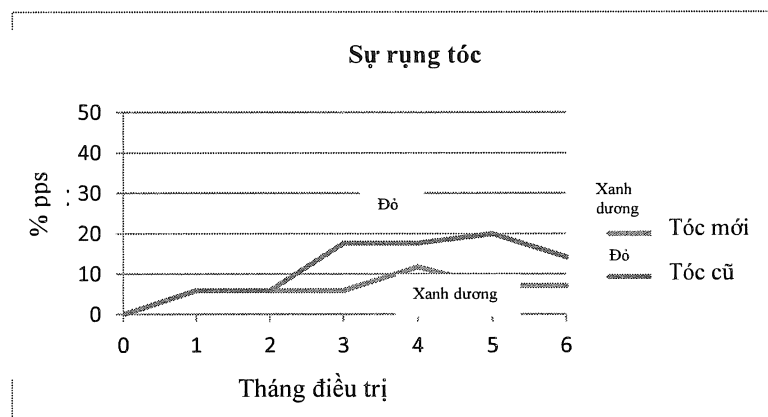


FIG.27

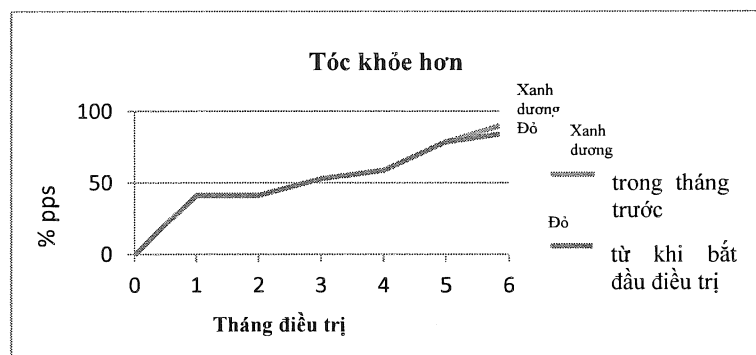


FIG.28

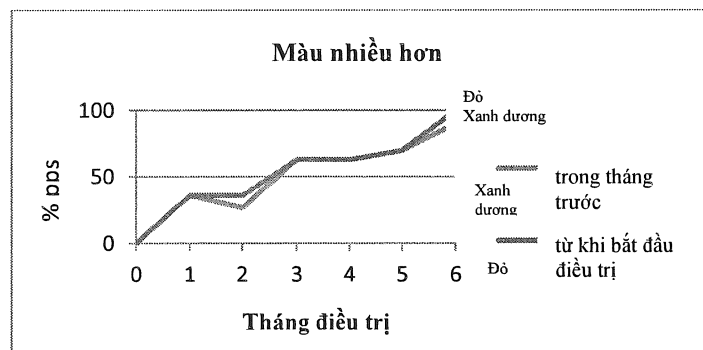


FIG.29

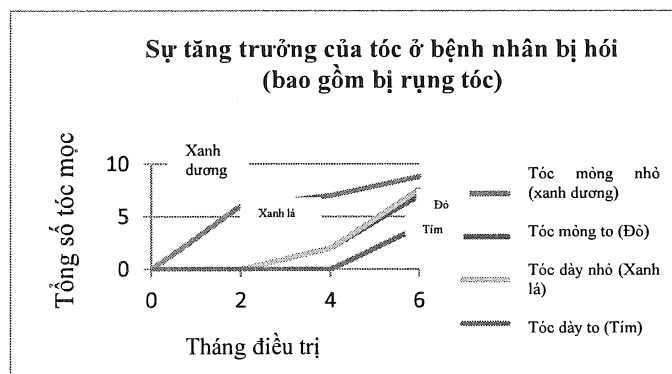


FIG.30

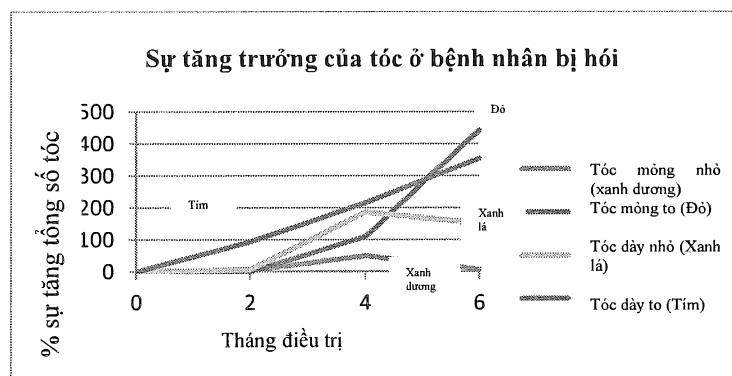


FIG.31

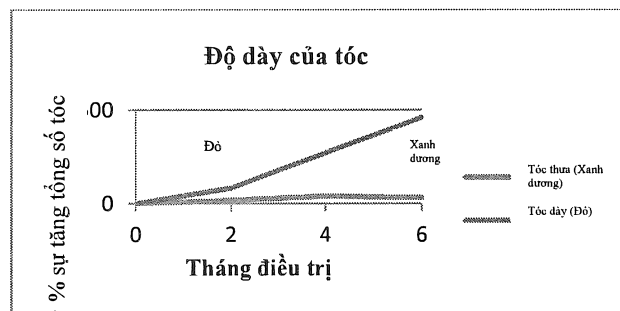


FIG.32

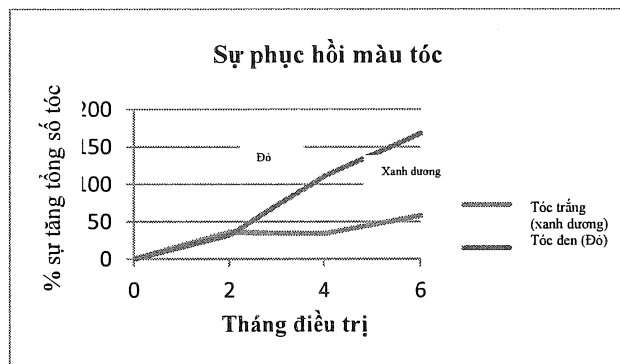


FIG.33