



(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)



1-0034410

(51)⁸ A61K 8/02; A61Q 19/00; A61K 8/891; (13) B
A61P 17/00; A61K 38/00; A61K 8/64

(21) 1-2018-05359

(22) 21/06/2017

(86) PCT/JP2017/022824 21/06/2017

(87) WO/2017/221973 28/12/2017

(30) 2016-125685 24/06/2016 JP

(45) 26/12/2022 417

(43) 27/05/2019 374A

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

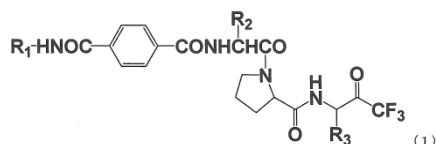
1234, Aino, Fukuroi-shi, Shizuoka 4378765, Japan

(72) HINOKITANI, Toshihiro (JP); HOMMA, Shigetsugu (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM DÙNG BÊN NGOÀI CHO DA ĐỂ CẢI THIẾN NẾP NHĂN

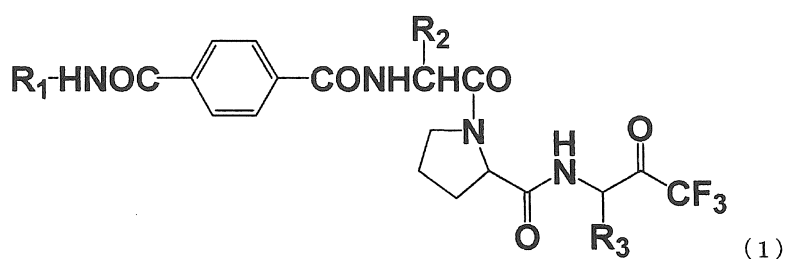
(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel chứa: 1) hợp chất có công thức tổng quát dưới đây (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dùng của hợp chất này; và 2) methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần; trong đó chế phẩm theo sáng chế cho phép sự thẩm thấu một cách dễ dàng của hoạt chất (1) từ chế phẩm đi vào da trong khi nâng cao khả năng hấp thụ qua da và cải thiện độ lưu lại trong da của nó.



[Trong công thức này, R₁ là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁-C₄ được thế bởi (các) nhóm cacboxyl, hoặc nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁-C₄ được thế bởi (các) nhóm este của axit cacboxylic có mạch alkyl C₁-C₄, và R₂ và R₃ mỗi nhóm độc lập là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁-C₄.]

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng bên ngoài cho da phù hợp làm mỹ phẩm (bao gồm được mỹ phẩm), cụ thể hơn là, đề cập đến chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có chứa : 1) hợp chất có công thức tổng quát dưới đây (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này; và 2) methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần.



[Trong công thức này, R_1 là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 được thế bởi (các) nhóm cacboxyl, hoặc nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 được thế bởi (các) nhóm este của axit cacboxylic có mạch alkyl C_1 - C_4 , và R_2 và R_3 mỗi nhóm độc lập là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 .]

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Triệu chứng điển hình của hiện tượng lão hóa da do tuổi tác là hình thành nếp nhăn. Các nếp nhăn đại khái có thể được chia thành các nếp nhăn nông được hình thành trên bề mặt da, mà có thể được cải thiện bằng cách dưỡng ẩm, và các nếp nhăn sâu được hình thành bởi sự tiếp xúc với tia cực tím hoặc sự tích tụ kích thích vật lý. Việc ngăn chặn hoặc cải thiện sự hình thành các nếp nhăn loại thứ hai, các nếp nhăn sâu, rất khó. Nhiều chất cải thiện nếp nhăn khác nhau cho đến nay đã được phát triển (ví dụ, xem Tài liệu phi sáng chế 1). Trong số các chất cải thiện nếp nhăn như vậy, các chất có chứa axit retinoic làm thành phần hữu hiệu là đã được nhiều người biết

đến. Mặc dù axit retinoic đã được thừa nhận là thuốc điều trị cho các nếp nhăn và mụn trứng cá ở Hoa Kỳ, nhưng chất này chưa được thừa nhận ở Nhật Bản do các vấn đề an toàn như là kích ứng da. Chất thúc đẩy sản sinh collagen (ví dụ, xem Tài liệu sáng chế 1), chất thúc đẩy sản sinh axit hyaluronic (ví dụ, xem Tài liệu sáng chế 2), và các chất tương tự là các chất cải thiện nếp nhăn khác đã được báo cáo. Tuy nhiên, các chất cải thiện nếp nhăn nêu trên không thể được nói rằng đủ hiệu quả, và việc thiết lập nên các phương pháp hiệu quả chưa đạt được. Các nguyên nhân có thể có của vấn đề này bao gồm độ ổn định của các chất cải thiện nếp nhăn và chế phẩm dùng bên ngoài cho da, và sự có mặt của các chất cải thiện nếp nhăn gặp vấn đề ở chỗ, ví dụ, độ thẩm thấu qua da hoặc độ lưu lại trong da.

Chất ức chế elastaza là chất cải thiện nếp nhăn có cơ chế hoạt động khác với cơ chế hoạt động của các chất cải thiện nếp nhăn nêu trên. Elastin, một trong số các protein cấu trúc có trong mô da, duy trì được độ đàn hồi của mô bằng cách sự tạo nên cấu trúc liên kết ngang. Biết rằng các kích ứng da như là sự tiếp xúc với tia cực tím gây ra sự biểu hiện quá mức và sự kích hoạt của enzym phân hủy elastin elastaza, do đó làm biến tính và phá hủy elastin gây ra sự suy giảm của độ săn chắc và độ đàn hồi của da, dẫn đến thúc đẩy hình thành nếp nhăn. Chất ức chế elastaza ức chế enzym phân hủy elastin tạo ra hiệu quả ngăn chặn hoặc cải thiện sự hình thành nếp nhăn. Mặt khác, mặc dù phân tích cấu trúc và các nghiên cứu về mối quan hệ giữa cấu trúc-hoạt tính đã được tiến hành đối với các enzym phân hủy elastin và các cơ chất của chúng, nhưng khó nhận ra hoạt tính ức chế enzym và độ chọn lọc cao bằng chất hữu cơ có trọng lượng phân tử thấp. Có một số peptit và các dẫn xuất của chúng làm các thành phần có tác động ức chế enzym cao (ví dụ, xem Tài liệu sáng chế 3). Trong số các chất ức chế elastaza dẫn xuất từ peptit như vậy, các dẫn xuất của peptit như là WS7622A một hoặc hai este của axit sulfuric đã được biết đến (ví dụ, xem

Tài liệu sáng chế 4), và ứng dụng thực tế của chúng vào các bệnh thiếu máu cục bộ dựa trên tác động dược lý như vậy đã được thử nghiệm. Các hợp chất có công thức tổng quát (1) đã được biết đến là có tác động ức chế elastaza bạch cầu tương tự như WS7622A, và đã được báo cáo là có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị lão hóa da (ví dụ, xem Tài liệu sáng chế 5). Tuy nhiên, quan ngại rằng sự phân phối các lượng hữu hiệu của các peptit và các dẫn xuất của chúng đến các vị trí hình thành nếp nhăn có thể là không thể được bởi vì chúng có các kích thước phân tử tương đối lớn, và có các tính chất cấu trúc hóa học mà không mong muốn cho việc phân phối đến hạ bì, như là sự có mặt của nhiều liên kết amit. Trên thực tế, sự dùng thuốc qua da của peptit hoặc dẫn xuất của nó thường gặp vấn đề về độ ổn định của thành phần hữu hiệu hoặc chế phẩm dùng bên ngoài cho da, hoặc về độ thẩm thấu qua da hoặc độ lưu lại trong da, vì vậy hiệu quả mong đợi không thể đạt được trong nhiều trường hợp.

Thông thường, trong các trường hợp mà chất cải thiện nếp nhăn được bao gồm trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da như làm mỹ phẩm, chế phẩm dạng nước như là chế phẩm dạng lotion, chế phẩm essence, hoặc chế phẩm dạng kem được lựa chọn. Chất ức chế elastaza, đặc biệt là peptit hoặc dẫn xuất của nó được mong đợi là có hoạt tính ức chế elastaza cao, có trọng lượng phân tử tương đối cao, và có cấu trúc hóa học chứa một phần ưa nước nhỏ trong phần ưa lipid. Vì vậy, trong các trường hợp mà chế phẩm dạng nước được lựa chọn, và chất cải thiện nếp nhăn được bao gồm trong đó, sự xuyên qua của chất cải thiện nếp nhăn từ bề mặt da đi vào hạ bì khó xảy ra, và chất này có xu hướng bị tách rời ra trong thời gian ngắn do mồ hôi hoặc tương tự. Điều này dẫn đến khả dụng sinh học rất thấp, và tác động ngăn chặn hoặc cải thiện mong đợi đối với sự hình thành nếp nhăn thường không được tạo ra. Mặt khác, các chế phẩm dầu gel thông thường được điều chế bằng cách hóa rắn dầu

lỏng mà sử dụng sáp hoặc tương tự có các lợi thế như là hạn chế sự tách rời được mô tả ở trên do mồ hôi hoặc tương tự của chất cải thiện nếp nhăn, và hạn chế sự phân hủy của chất cải thiện nếp nhăn mà không bền trong nước. Tuy nhiên, các chế phẩm như vậy thường cho thấy sự xuyên qua hoặc sự thẩm thấu vào hạ bì khá kém. Các chế phẩm dầu gel cũng gặp các vấn đề về tính khả dụng như là độ dính. Vì vậy, để cải thiện tính khả dụng của các chế phẩm dầu gel làm mỹ phẩm, chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có chứa dầu silicon đã được báo cáo (ví dụ, xem Tài liệu sáng chế 6 và Tài liệu sáng chế 7). Hơn nữa, mỹ phẩm là các chế phẩm dầu gel có chứa dầu silicon đã được biết đến ít có khả năng thay đổi các tính chất về mùi hương theo thời gian (ví dụ, xem Tài liệu sáng chế 8).

Cũng có các kỹ thuật đã biết trong đó chất đàn hồi silicon liên kết ngang (metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần) được bao gồm trong chế phẩm mỹ phẩm để cải thiện vẻ ngoài của toàn bộ da bao gồm các vết nhăn nhỏ, trong đó màng mỏng trơn được hình thành bằng cách bôi chế phẩm này vào da làm phẳng các vết nhăn nhỏ và các nếp nhăn, hoặc trong đó các hạt hình cầu được bao gồm thêm để mang lại chức năng là chất khuếch tán quang học mà gây ra sự phân tán quang học trên các vết nhăn nhỏ và các nếp nhăn làm thay đổi cảm quan thị giác đối với bề mặt của da (ví dụ, xem Tài liệu sáng chế 9).

Tài liệu trong tình trạng kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP 2002-255847 A

Tài liệu sáng chế 2: JP 2004-123637 A

Tài liệu sáng chế 3: WO 2001/40263

Tài liệu sáng chế 4: WO 1998/27998

Tài liệu sáng chế 5: WO 1999/43352

Tài liệu sáng chế 6: JP 3242874 B

Tài liệu sáng chế 7: JP 3492483 B

Tài liệu sáng chế 8: JP 2003-300851 A

Tài liệu sáng chế 9: JP 2001-294510 A

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Development Technology of Anti-aging, Whitening, Molà turizing Cosmetics, CMC Publishing, supervised by Masato Suzuki, Chapter 2, Anti-aging Anti-wrinkle Functional Cosmetics

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Như được mô tả ở trên, chính việc sử dụng chế phẩm dầu gel làm chế phẩm mỹ phẩm là kỹ thuật đã được biết đến. Tuy nhiên, ảnh hưởng của chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có chứa thành phần hữu hiệu được chủ định để thoa vào da, dựa trên sự hấp thụ qua da của thành phần hữu hiệu chưa được rõ ràng. Vì vậy, chưa có thử nghiệm nào được thực hiện để bao gồm hợp chất có công thức tổng quát (1) trong chế phẩm dầu gel như vậy.

Sáng chế được thực hiện trong các hoàn cảnh như vậy, và các mục đích nhằm tạo ra phương pháp cải thiện độ lưu lại trong da của hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này.

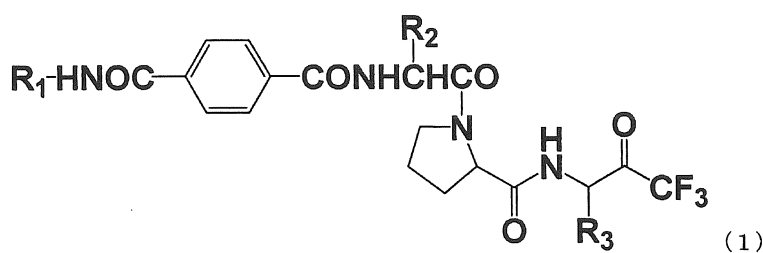
Các phương pháp để giải quyết vấn đề

Khi xem xét các hoàn cảnh như vậy, các tác giả sáng chế đã nỗ lực rất lớn để tìm ra phương pháp cải thiện độ lưu lại trong da của hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này. Kết quả là, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng, bằng cách bao gồm hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất

này trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có chứa metyl polysiloxan liên kết ngang là khung cấu trúc gốc, cân bằng giữa sự dễ dàng có mặt của hợp chất trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da và sự xuyên qua vào da có thể được cải thiện, để cho độ lưu lại trong da có thể được cải thiện.

Các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng, bằng cách bao gồm bột hình cầu trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel, chế phẩm dùng bên ngoài cho da có thể có độ nhớt giảm và tính lưu động tăng, dẫn đến tính khả dụng được cải thiện, sự phân tán tốt hơn của chế phẩm dùng bên ngoài cho da trên da, và sự hấp thụ qua da được cải thiện. Dựa trên các kết quả này, Các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có thể cải thiện độ lưu lại trong da của hợp chất có công thức tổng quát (1) hoặc tương tự trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da, do đó hoàn thành sáng chế. Cụ thể hơn là, sáng chế như sau.

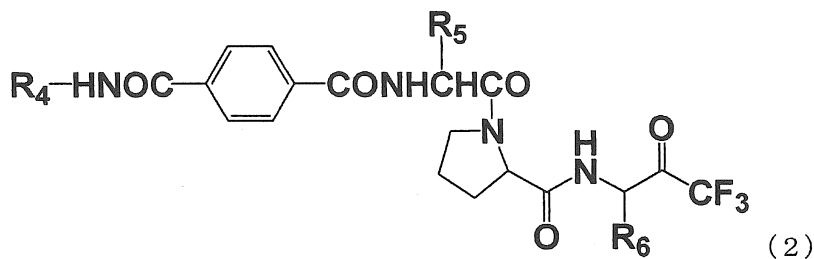
<1>Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có chứa : 1) hợp chất có công thức tổng quát dưới đây (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dùng của hợp chất này; và 2) metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần.



[Trong công thức này, R₁ là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁-C₄ được thế bởi (các) nhóm cacboxyl, hoặc nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁-C₄ được thế bởi (các) nhóm este của axit cacboxylic có mạch alkyl C₁-C₄, và R₂ và R₃ mỗi nhóm độc lập là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁-C₄.]

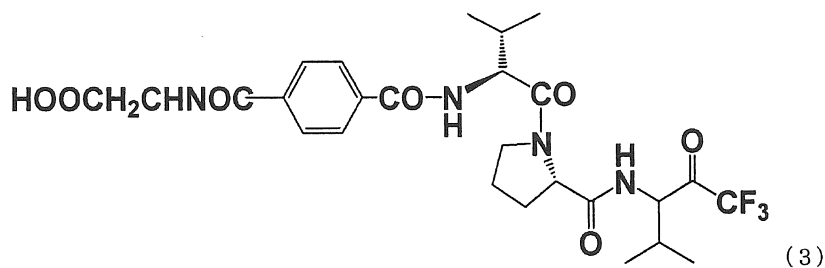
<2>Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo <1>, trong đó hợp

chất có công thức tổng quát (1) là hợp chất có công thức tổng quát dưới đây (2), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này.



[Trong công thức này, R_4 là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 được thế bởi (các) nhóm cacboxyl; và R_5 và R_6 mỗi nhóm độc lập là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 .]

<3>Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo <2>, trong đó hợp chất có công thức tổng quát (2) là 3(RS)-[[4-(cacboxymetylaminocacbonyl) phenylcacbonyl]-L-valyl-L-prolyl]amino-1, 1, 1-trifloro-4-metyl-2-oxopentan được biểu diễn bởi Công thức sau đây (3), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này.



<4>Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo mục bất kỳ từ <1> đến <3>, còn bao gồm bột hình cầu.

<5>Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo <4>, trong đó bột hình cầu là bột hình cầu hữu cơ.

<6>Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo <4> hoặc <5>, trong đó bột hình cầu là polymetyl methacrylat.

<7>Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo mục bất kỳ trong số các mục từ <4> đến <6>, trong đó bột hình cầu được chứa ở 12 đến 50% theo khối lượng tính trên tổng lượng chế phẩm dùng bên ngoài cho da.

Hiệu quả của sáng chế

Bằng việc sử dụng chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế, hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này có thể được phân phối đến hạ bì, và độ lưu lại trong da của hợp chất có thể được cải thiện, do đó đưa ra các giải pháp cho các vấn đề mỹ phẩm như là ngăn chặn hoặc cải thiện sự hình thành nếp nhăn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này trong sáng chế

Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế bao gồm: 1) hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này; và 2) methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần. Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế cải thiện độ lưu lại trong da của hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này, do đó tạo ra hiệu quả ngăn chặn hoặc cải thiện sự hình thành nếp nhăn ưu việt. Hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này trong sáng chế có thể được tạo ra bằng, ví dụ, phương pháp được mô tả trong JP 04-297446 A. Bởi vì hợp chất có công thức tổng quát (1) trong sáng chế có hoạt tính ức chế trên elastaza bạch cầu ở người, nên tác động điều trị đối với các bệnh thiếu máu cục bộ ở não như là nhồi máu não có thể được mong đợi. Hơn nữa, như được mô tả trong WO1999/43352, hợp chất có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị đối với lão hóa da. Hợp chất có công

thức tổng quát (1) trong sáng chế có tác động như là tái tạo các sợi đàn hồi trong hạ bì nhú, tái tạo các sợi collagen nhỏ trong phần hạ bì ngay dưới biểu bì, và làm tăng độ dày của biểu bì, và tạo ra hiệu quả ngăn chặn hoặc cải thiện sự hình thành nếp nhăn dựa trên các tác động như vậy. Hơn nữa, bởi vì hợp chất có công thức tổng quát (1) trong sáng chế là hợp chất quang hoạt có nhiều nguyên tử cacbon bất đối trong cấu trúc phân tử của nó, nên có các đồng phân đối hình và các đồng phân phi đối hình là các đồng phân của nó. Các ví dụ về hợp chất này có công thức tổng quát (1) trong sáng chế bao gồm các khung triệt quang, các đồng phân đối hình, và các đồng phân phi đối hình, và cũng bao gồm các hợp chất có chứa các đồng phân như vậy ở các tỉ lệ bất kỳ.

Về hợp chất này có công thức tổng quát (1) trong sáng chế, trong công thức này, R_1 là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 được thế bởi (các) nhóm cacboxyl, hoặc nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 được thế bởi (các) nhóm este của axit cacboxylic có mạch alkyl C_1 - C_4 , và R_2 và R_3 mỗi nhóm độc lập là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 .

Các ví dụ cụ thể được ưu tiên về R_1 bao gồm cacboxymetyl, cacboxyetyl, cacboxypropyl, cacboxybutyl, methoxycarbonylmetyl, methoxycarbonyletyl, methoxycarbonylpropyl, methoxycarbonylbutyl, ethoxycarbonylmetyl, ethoxycarbonyletyl, ethoxycarbonylpropyl, ethoxycarbonylbutyl, propyloxycarbonylmetyl, propyloxycarbonyletyl, propyloxycarbonylpropyl, propyloxycarbonylbutyl, butyloxycarbonylmetyl, butyloxycarbonyletyl, butyloxycarbonylpropyl, và butyloxycarbonylbutyl. Các ví dụ được ưu tiên hơn nữa về R_1 bao gồm cacboxymetyl.

Các ví dụ cụ thể được ưu tiên về mỗi nhóm R_2 và R_3 độc lập bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, là obutyl, sec-butyl, và tert-butyl. Các ví dụ được ưu tiên hơn nữa về R_2 và R_3 bao gồm isopropyl.

Các ví dụ được ưu tiên về hợp chất này có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này bao gồm các hợp chất có công thức tổng quát (2), các đồng phân của hợp chất này, và/hoặc các muối được dụng của hợp chất này. Các ví dụ được ưu tiên hơn nữa về hợp chất này bao gồm 3-[[4-(cacboxymethylaminocacbonyl) phenylcacbonyl]-valyl-prolyl]amino-1, 1, 1-trifloro-4-metyl-2-oxopentan, các đồng phân của hợp chất này, và/hoặc các muối được dụng của hợp chất này. Các ví dụ được ưu tiên hơn nữa về hợp chất này bao gồm 3(RS) -[[4-(cacboxymethylaminocacbonyl) phenylcacbonyl]-L-valyl-L-prolyl]amino-1, 1, 1-trifloro-4-metyl-2-oxopentan và muối natri của hợp chất này (muối natri sau đây có thể còn được gọi là KSK32).

Hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này trong sáng chế, khi được bao gồm trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel cùng với methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần, nâng cao độ lưu lại trong da, và cải thiện hiệu quả ngăn chặn hoặc cải thiện sự hình thành nếp nhăn.

Về hợp chất này có công thức tổng quát (2) trong sáng chế, trong công thức này, R_4 là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 được thế bởi (các) nhóm cacboxyl; và R_5 và R_6 mỗi nhóm độc lập là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 . R_4 là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 được thế bởi (các) nhóm cacboxyl. Các ví dụ cụ thể được ưu tiên về R_4 bao gồm cacboxymetyl, 1-cacboxyetyl, 2-cacboxyetyl, 1-cacboxypropyl, 2-cacboxypropyl, 3-cacboxypropyl, 1-cacboxybutyl, 2-cacboxybutyl, 3-cacboxybutyl, và 4-cacboxybutyl. Các ví dụ được ưu tiên hơn nữa về R_4 bao gồm cacboxymetyl.

R_5 và R_6 mỗi nhóm độc lập là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 . Các ví dụ cụ thể được ưu tiên về R_5 và R_6 bao gồm methyl, etyl, n-propyl, isopropyl,

n-butyl, là obutyl, sec-butyl, và tert-butyl. Nhiều ví dụ cụ thể được ưu tiên của R₅ và R₆ bao gồm isopropyl. Về hợp chất này có công thức tổng quát (2), các ví dụ cụ thể được ưu tiên của hợp chất bao gồm N-[4-[[[(cacboxymetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxyetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxypropyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxybutyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxymetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-etyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxyetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-etyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxypropyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-etyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxybutyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-etyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxymetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxyetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxypropyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxybutyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-alanyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxymetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxyetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxypropyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyl) -2-oxopropyl]-L-

prolinamit, N-[4-[[[(cacboxybutyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxymetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-etyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxyetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-etyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxypropyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-etyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxybutyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-etyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxymetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit(3(RS) -N-[4-[[[(cacboxymetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit), N-[4-[[[(cacboxyetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxypropyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, N-[4-[[[(cacboxybutyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit, các đồng phân của hợp chất này, và/hoặc các muối được dụng của hợp chất này. Các ví dụ được ưu tiên hơn nữa về hợp chất này bao gồm N-[4-[[[(cacboxymetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[(RS) -3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit có công thức tổng quát (3), các đồng phân của hợp chất này, và/hoặc các muối được dụng của hợp chất này. Như được mô tả ở trên, hợp chất có công thức tổng quát (3) cũng được biểu diễn là 3(RS) -[[4-(cacboxymetylaminocacbonyl) phenylcacbonyl]-L-valyl-L-prolyl]amino-1, 1, 1-trifloro-4-metyl-2-oxopentan.

Cần lưu ý rằng muối natri của N-[4-[[[(cacboxymetyl) amino]cacbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[(RS) -3, 3, 3-trifloro-1-(1-metyletyl) -2-oxopropyl]-L-prolinamit sau đây có

thể đơn giản được gọi là KSK32. Đây là cùng hợp chất KSK32 được mô tả ở trên mặc dù ký hiệu là khác.

Hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này trong sáng chế, khi được bao gồm trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel cùng với metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần, nâng cao độ lưu lại trong da, hạn chế hình thành nếp nhăn, và dịch chuyển cân bằng giữa sự hình thành và sự biến mất của các nếp nhăn về phía biến mất, do đó cải thiện hiệu quả ngăn chặn hoặc cải thiện sự hình thành nếp nhăn.

Hợp chất có công thức tổng quát (1) trong sáng chế có thể được bao gồm là nó trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel, hoặc có thể được chuyển thành dạng muối bằng cách xử lý bằng axit hoặc kiềm được dụng, để được sử dụng làm muối. Các ví dụ về muối bao gồm các muối của axit vô cơ như là muối của axit hydrochloric, muối của axit sulfuric, muối của axit nitric, muối của axit phosphoric, và muối của axit cacbonic; các muối của axit hữu cơ như là muối của axit maleic, muối của axit fumaric, muối của axit oxalic, muối của axit citric, muối của axit lactic, muối của axit tartaric, muối của axit metansulfonic, muối của axit paratoluensulfonic, và muối của axit benzensulfonic; các muối của kim loại kiềm như là muối natri và muối kali; các muối của kim loại kiềm thổ như là muối canxi và muối magiê; các muối amin hữu cơ như là muối trietylamin, muối trietanolamin, muối amoni, muối monoetanolamin, và muối piperidin; và các muối của axit amin có tính kiềm như là muối của lysine và muối của axit arginin. Một hoặc nhiều hợp chất có công thức tổng quát (1), các đồng phân của hợp chất này, và/hoặc các muối được dụng của hợp chất này có thể được lựa chọn và được bao gồm trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế.

Để cho phép tạo ra các hiệu quả được mô tả ở trên bằng cách bao gồm hợp

chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này của sáng chế trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel, các chất này tốt hơn là được chứa ở 0,01% theo khối lượng đến 10% theo khối lượng, tốt hơn nữa được chứa ở 0,1% theo khối lượng đến 5% theo khối lượng tính trên tổng lượng chế phẩm dùng bên ngoài cho da. Điều này là bởi vì, trong các trường hợp mà lượng hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này chứa trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel quá ít, các hiệu quả có xu hướng giảm, trong khi trong các trường hợp mà lượng này quá nhiều, các hiệu quả có xu hướng đạt đến ổn định.

Metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần trong sáng chế

Chế phẩm dùng bên ngoài cho da của sáng chế là chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có chứa: 1) hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này; và 2) metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần. Metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần, mà được phân loại là polyme organopolysiloxan liên kết ngang một phần, là dầu silicon có cấu trúc trong đó polyme mạch thẳng được hình thành bởi các liên kết siloxan được liên kết ngang một phần. Thuật ngữ “liên kết ngang một phần” trong sáng chế nghĩa là sản phẩm được tạo ra bằng cách cho phép liên kết ngang sao cho tỉ lệ liên kết ngang, mà chỉ ra mức độ liên kết ngang, khoảng 20 đến 30%.

Metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần được sử dụng trong sáng chế tốt hơn là có độ nhớt từ 100 đến 500 ở 25°C xét về độ ổn định và tính khả dụng.

Độ nhớt của metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần ở 25°C có thể được đo theo JIS K2220.

Một số loại metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần sẵn có trên thị trường là các nguyên liệu thô nhằm mục đích sử dụng chung cho mỹ phẩm. Metyl

polysiloxan được liên kết ngang một phần trong sáng chế có thể là loại thu được bằng cách mua sản phẩm sẵn có trên thị trường như vậy.

Sản phẩm sẵn có trên thị trường có thể là sản phẩm có chứa dầu silicon khác như là decamethylxyclopentasiloxan, methylpolysiloxan, octamethylxyclopentasiloxan, hoặc methylphenylpolysiloxan ngoài methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần, hoặc có thể là sản phẩm chỉ chứa methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần.

Các ví dụ được ưu tiên về methyl polysiloxan sẵn có trên thị trường được liên kết ngang một phần bao gồm KSG-15 (hỗn hợp gồm khoảng 5 phần theo khối lượng của methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần và khoảng 95 phần theo khối lượng của decamethylxyclopentasiloxan), KSG-16 (hỗn hợp gồm khoảng 20 đến 30 phần theo khối lượng của methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần và khoảng 70 đến 80 phần theo khối lượng của methyl polysiloxan), KSG-17 (hỗn hợp gồm khoảng 5 phần theo khối lượng của methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần và khoảng 95 phần theo khối lượng của octamethylxyclopentasiloxan), và KSG-18 (hỗn hợp gồm khoảng 10 đến 20 phần theo khối lượng của methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần và khoảng 80 đến 90 phần theo khối lượng của methylphenylpolysiloxan), sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. KSG-16 đặc biệt được ưu tiên.

Trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế, một hoặc nhiều sản phẩm sẵn có trên thị trường có chứa methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần có thể được lựa chọn và được bao gồm, hoặc dầu silicon khác có thể được bao gồm trong sản phẩm sẵn có trên thị trường chỉ có chứa methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần. Methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần đóng vai trò là chất tạo gel trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da của sáng chế, và mang lại tác động duy trì cấu trúc dầu gel của chế phẩm dùng bên ngoài cho da. Để tạo ra tác

động như vậy, hàm lượng methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần tốt hơn là 5 đến 25% theo khối lượng, tốt hơn nữa là 10 đến 20% theo khối lượng tính trên tổng lượng chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel. Điều này là bởi vì, trong các trường hợp mà hàm lượng quá ít, việc duy trì của cấu trúc có xu hướng khó khăn, trong khi trong các trường hợp mà hàm lượng quá lớn, bậc tự do của chế phẩm có xu hướng bị suy giảm.

Chế phẩm dùng bên ngoài cho da của sáng chế

Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế bao gồm: 1) hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này; và 2) methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần. Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế làm tăng nồng độ của thành phần hữu hiệu trong hạ bì bằng cách thúc đẩy sự giải phóng của hợp chất có công thức tổng quát (1) từ chế phẩm, sự cải thiện độ lưu lại trong da, và tương tự, do đó cải thiện tác động chống lão hóa và tác động ngăn chặn hoặc cải thiện đối với sự hình thành nếp nhăn một cách hiệu quả.

Trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế, methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần được sử dụng để tạo ra chế phẩm dầu gel. Ngoài methyl polysiloxan liên kết ngang, thành phần không phải là dầu silicon có thể được bao gồm thêm. Dầu silicon chứa trong sản phẩm sẵn có trên thị trường được mô tả ở trên đóng vai trò là thành phần dầu được tạo gel trong chế phẩm dầu gel. Các ví dụ được ưu tiên về thành phần dầu bao gồm các loại dầu silicon dễ bay hơi có nhiệt độ sôi không lớn hơn 200°C ở 1 atm. Các ví dụ được ưu tiên về các loại dầu silicon dễ bay hơi như vậy bao gồm các methyl polysiloxan cho thấy không lớn hơn 1 mPa.s ở 25°C, và decametylcyclopentasiloxan được mô tả ở trên, methyl polysiloxan, và octametylcyclotetrasiloxan.

Dầu silicon dễ bay hơi tốt hơn là được chứa ở 30 đến 60% theo khối lượng tính trên tổng lượng chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel. Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế có khả năng cải thiện độ lưu lại trong da của hợp chất có công thức tổng quát (1) bởi vì thành phần dầu được tạo gel bởi metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần để điều chế chế phẩm thành chế phẩm dầu gel. Hơn nữa, do sự cải thiện độ lưu lại trong da của hợp chất có công thức tổng quát (1), hiệu quả ngăn chặn hoặc cải thiện đối với sự hình thành nếp nhăn có thể được nâng cao.

Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế tốt hơn là có chứa bột hình cầu mà nâng cao độ tan trong lipid, mà cải thiện, ví dụ sự phân tán của chế phẩm dùng bên ngoài cho da. “Hình cầu” trong sáng chế bao gồm không những các hình dạng thực sự là hình cầu, mà còn các hình dạng gần như hình cầu có những chỗ không đồng đều trên bề mặt.

Bột hình cầu tốt hơn là có kích thước hạt trung bình từ 5 đến 20 μm . trong các trường hợp mà kích thước hạt trung bình nhỏ hơn 5 μm , sự kin kít có thể được cảm nhận rõ rệt khi thoa, trong khi trong các trường hợp mà kích thước hạt trung bình lớn hơn 20 μm , những chỗ không đồng đều do bột hình cầu có thể được cảm nhận rõ rệt.

Trong bản mô tả sáng chế, kích thước hạt của bột hình cầu có thể được đo bằng cách sử dụng phương pháp Microtrac (phương pháp nhiễu xạ/tán xạ laze), ví dụ, dòng Microtrac MT3000II, sản xuất bởi Nikkiso Co., Ltd.

Các ví dụ được ưu tiên về bột hình cầu để được bao gồm trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế bao gồm các loại bột vô cơ hình cầu như là silica hình cầu, canxi cacbonat hình cầu, magiê cacbonat hình cầu, và các silicat hình cầu bao gồm canxi silicat hình cầu và magiê silicat hình cầu; và các loại bột hữu cơ như là bột polyamit, polymetyl methacrylat, và bột polyeste. Trong số các bột

này, bột hữu cơ hình cầu tốt hơn nữa là được sử dụng. Polymetyl methacrylat đặc biệt là tốt hơn là được sử dụng.

Điều này là bởi vì các loại bột hữu cơ không những có tính khả dụng-tác động cải thiện được mô tả ở trên, mà còn có tác động cải thiện đáng kể độ lưu lại trong da của hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Là polymetyl methacrylat đối với bột hình cầu hữu cơ trong sáng chế, sản phẩm sẵn có trên thị trường có thể được sử dụng. Các ví dụ về sản phẩm sẵn có trên thị trường bao gồm Microsphere M 330, mà sẵn có trên thị trường từ Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd. Để tạo ra tác động được mô tả ở trên, bột hình cầu tốt hơn là được chứa ở 12 đến 50% theo khối lượng, tốt hơn nữa được chứa ở 15 đến 45% theo khối lượng, đặc biệt tốt hơn là được chứa ở 20 đến 30% theo khối lượng tính trên tổng lượng chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel. Điều này là bởi vì, trong các trường hợp mà hàm lượng quá ít, hiệu quả nêu trên có xu hướng giảm, trong khi trong các trường hợp mà lượng này quá nhiều, bậc tự do của chế phẩm bị suy giảm trong một số trường hợp. Một hoặc nhiều loại bột hình cầu được mô tả ở trên có thể được lựa chọn và được bao gồm trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế.

Ngoài các thành phần này, chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế có thể có chứa thành phần tùy ý thường được sử dụng cho chế phẩm dùng bên ngoài cho da. Các ví dụ được ưu tiên về thành phần tùy ý như vậy bao gồm:

các loại dầu và sáp như là dầu hạt mắc ca, dầu bơ, dầu bắp, dầu ô liu, dầu hạt nho, dầu vùng, dầu thầu dầu, dầu hồng hoa, dầu hạt bông, dầu jojoba, dầu dừa, dầu cọ, lanolin lỏng, dầu dừa đã hydro hóa, dầu đã hydro hóa, sáp Nhật Bản, dầu thầu dầu đã hydro hóa, sáp ong, sáp candelilla, sáp carnauba, sáp côn trùng, lanolin,

lanolin đã khử, lanolin cứng và sáp jojoba.

các hydrocacbon như là parafin lỏng, squalane, pristane, ozokerite, parafin, xêrexin, vazolin, và sáp vi tinh thể;

các axit béo cấp cao như là axit oleic, axit là ostearic, axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit behenic, và axit undecylenic;

các rượu cấp cao như là rượu xetyl, rượu stearyl, rượu isostearyl, rượu behenyl, rượu octyldodecanol, rượu myristyl, và rượu xetostearyl;

các dầu este tổng hợp như là xetyl isooctanoat, isopropyl myristat, hexyldecyl isostearat, diisopropyl adipat, di-2-etylhexyl sebacat, xetyl lactat, diisostearyl malat, etylen glycol di-2-etylhexanoat, neopentyl glycol dicaprat, glyxerin di-2-heptylundecanoat, glyxerin tri-2-etylhexanoat, trimetylolpropane tri-2-etylhexanoat, trimetylolpropane triisostearat, và pentanerythritol tetra-2-etylhexanoat;

các loại dầu như là các loại dầu silicon mà không được phân loại vào các silicon được mô tả ở trên, ví dụ, các loại polysiloxan đã biến đổi bao gồm polysiloxan đã biến đổi amino, polysiloxan đã biến đổi polyete, polysiloxan đã biến đổi alkyl, và polysiloxan đã biến đổi flo;

các chất hoạt động bề mặt anion như là các loại xà phòng của axit béo bao gồm natri laurat và natri palmitat, kali lauryl sulfat, và alkyl sulfat trietanolamin ete;

các chất hoạt động bề mặt cation như là stearyltrimetylamonium clorua, benzalkonium clorua, và lauryl amin oxit;

các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như là các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính gốc imidazolin bao gồm muối 2-cocoyl-2-imidazolinium hydroxit-1-cacboxyetyloxy đinatri; các chất hoạt động bề mặt gốc betain bao gồm alkyl betain, amidobetain, và sulfobetain; và axylmetyltaurin;

các chất hoạt động bề mặt không ion như là các este của axit béo và sorbitan bao

gồm sorbitan monostearat và sorbitan sesquioleat; các este của axit béo và glyxerin bao gồm glyxeryl monostearat; các este của axit béo và propylen glycol bao gồm propylen glycol monostearat; các dẫn xuất của dầu thầu dầu đã hydro hóa; glyxerin alkyl ete; các este của axit béo và POE sorbitan bao gồm POE sorbitan monooleat và polyoxyetylen sorbitan monostearat; các este của axit béo và POE sorbitol bao gồm POE sorbitol monolaurat; các este của axit béo và POE glyxerin bao gồm POE glyxerin monoisostearat; polyetylen glycol monooleat; các POE este của axit béo bao gồm POE distearat; các POE alkyl ete bao gồm POE 2-octyldodecyl ete; các POE alkylphenyl ete bao gồm POE nonylphenyl ete; các Pluronic; POE·POP alkyl ete bao gồm POE·POP 2-decyltetradecyl ete; các Tetronic; các dẫn xuất của POE dầu thầu dầu/dầu thầu dầu đã hydro hóa bao gồm POE dầu thầu dầu và POE dầu thầu dầu đã hydro hóa; các este của axit béo và sucrose; và các alkyl glucosit;

các loại rượu polyhydric như là polyetylen glycol, glyxerin, 1, 3-butylen glycol, erythritol, sorbitol, xylitol, maltitol, propylen glycol, dipropylen glycol, diglyxerin, isopren glycol, 1, 2-pentandiol, 2, 4-hexandiol, 1, 2-hexandiol, và 1, 2-octandiol;

các thành phần dưỡng ẩm như là natri pyrrolidon cacboxylat, axit lactic, và natri lactat;

các loại bột như là serixit, mica, bột talc, kaolin, mica tổng hợp, và bari sulfat, mà có thể trải qua xử lý bề mặt;

các chất màu vô cơ như là oxit sắt đỏ, oxit sắt vàng, oxit sắt đen, coban oxit, xanh ultramarine, sắt xanh da trời, titan oxit, và kẽm oxit, mà có thể trải qua xử lý bề mặt;

các chất tạo vân nhũ như là mica trộn với titan oxit, essence ngọc trai, và bitmut oxyclorua, mà có thể trải qua xử lý bề mặt;

các thuốc nhuộm hữu cơ như là màu đỏ số 202, màu đỏ số 228, màu đỏ số 226, màu vàng số 4, màu xanh da trời số 404, màu vàng số 5, màu đỏ số 505, màu đỏ số 230, màu đỏ số 223, màu da cam số 201, màu đỏ số 213, màu vàng số 204, màu vàng số 203, màu xanh da trời số 1, màu xanh lá cây số 201, màu tím số 201, và màu đỏ số 204, mà có thể trải qua quá trình laking (quá trình trong đó thuốc nhuộm trong dung dịch nước được kết tủa bằng phương pháp hóa học lên trên bề mặt dạng tấm của chất màu sáng bóng, tạo ra các chất màu sáng bóng có màu).

bột polyetylen, polymetyl methacrylat, và bột ni lông;

các chất hấp thụ tia cực tím gốc axit para-aminobenzoic;

các chất hấp thụ tia cực tím gốc axit anthranilic;

các chất hấp thụ tia cực tím gốc axit salixylic;

các chất hấp thụ tia cực tím gốc axit xinamic;

các chất hấp thụ tia cực tím gốc axit benzophenon;

các chất hấp thụ tia cực tím gốc đường;

các chất hấp thụ tia cực tím như là 2-(2'-hydroxy-5'-t-octylphenyl) benzotriazol và 4-methoxy-4'-t-butylidibenzoylmetan;

các loại rượu cấp thấp như là etanol và isopropanol;

vitamin và dẫn xuất của vitamin và các vitamin nhóm B như là vitamin B₆ hydroclorua, vitamin B₆ tripalmitat, vitamin B₆ dioctanoat, vitamin B₂ và dẫn xuất của vitamin B₂, vitamin B₁₂, và vitamin B₁₅ và dẫn xuất của vitamin B₁₅;

các vitamin như là các vitamin nhóm E bao gồm α -tocopherol, β -tocopherol, γ -tocopherol, và vitamin E axetat; các vitamin nhóm D; vitamin H, axit pantothenic, pantethin, và pyrolo-quinolin quinon; và

các chất kháng vi trùng như là phenoxxyetanol.

Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế có thể được tạo

ra bằng cách xử lý các thành phần thiết yếu được mô tả ở trên, (các) thành phần được ưu tiên, (các) thành phần tùy ý, và/hoặc tương tự theo các phương pháp thông thường. Ví dụ, tốt hơn là chế phẩm được tạo ra theo quy trình được mô tả dưới đây. Vì vậy chế phẩm được tạo ra dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế có thể được ứng dụng vào mỹ phẩm bao gồm được mỹ phẩm, các chế phẩm được dùng bên ngoài cho da, hàng hóa đa dạng dùng bên ngoài cho da, và tương tự. Đặc biệt tốt hơn là được ứng dụng vào mỹ phẩm.

Hợp chất có công thức tổng quát (1), đồng phân của hợp chất này, và/hoặc muối được dụng của hợp chất này được bổ sung vào thành phần dầu như là dầu silicon, và được phân tán đồng đều bằng cách nghiền thành bột ướt mà sử dụng phương tiện nghiền bột ướt như là máy nghiền bi hoặc máy tạo vữa. Bằng cách nhào trộn chất lỏng phân tán thu được với methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần (“KSG-16” (sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)), chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có thể dễ dàng được điều chế.

Hơn nữa, bằng cách bổ sung xyclometicon hoặc tương tự tương thích với (ví dụ, “DC345” (sản xuất bởi Dow Corning Toray Co., Ltd.)), pha loãng đồng đều và việc kiểm soát độ cứng có thể đạt được. Trong các trường hợp mà xyclometicon được bao gồm, hàm lượng xyclometicon tốt hơn là 20 đến 60% theo khối lượng tính trên tổng lượng chế phẩm dùng bên ngoài cho da.

Trong các trường hợp như vậy, khi hàm lượng methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần quá ít, cấu trúc trở nên quá yếu. Vì vậy, để duy trì độ ổn định của chế phẩm, hàm lượng methyl polysiloxan được liên kết ngang một phần tốt hơn là được điều chỉnh tới 5 đến 25% theo khối lượng trên mỗi 0,01 đến 10% theo khối lượng của hợp chất có công thức tổng quát (1) trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, đương nhiên là sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ tạo ra 1: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da để so sánh (chế phẩm nhũ tương) trong sáng chế

Theo chế phẩm được thể hiện trong Bảng 1, chế phẩm dạng nhũ tương dùng bên ngoài cho da được điều chế. Cụ thể hơn là, các thành phần (A) và (B) được đun nóng riêng biệt đến 70°C , sau đó sau đó (A) được bổ sung từ từ vào (B) đồng thời khuấy. Sau khi làm mát hỗn hợp thu được đến 40°C đồng thời khuấy, thành phần (C) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp, và hỗn hợp thu được được khuấy đều. Ở 30°C , việc làm mát và khuấy bị ngừng lại để thu được chế phẩm dạng nhũ tương dùng bên ngoài cho da (chế phẩm nhũ tương 1).

Bảng 1

Thành phần	Trọng lượng (g)
(A)	
Triglyxeryl isostearat (Nikkol DIS) (sản xuất bởi Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.)	10,0
Rượu xetyl (Cetanol HP) (sản xuất bởi Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.)	0,5
Rượu behenyl (Toho BH65) (sản xuất bởi TOHO Chemical Industry Co., Ltd.)	0,2
Etylparaben (sản xuất bởi Ueno Fine Chemicals Industry, Ltd.)	0,2
Propylparaben (sản xuất bởi Ueno Fine Chemicals Industry, Ltd.)	0,2
Glyxeryl monostearat (Nikkol MGS-BV) (sản xuất bởi Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.)	0,5
Polyoxyetylen polyoxypropylen stearyl ete (Unisafe 34S23) (sản xuất bởi NOF Corporation)	1,5
Polyoxyetylen (100) hydrogenatd castor oil (Nikkol DC100) (sản xuất bởi Nippon Surfactant Industries Co., Ltd.)	0,6
Dipropylen glycol (DPG-M) (sản xuất bởi Asahi Glass Company, Limited)	4,0
(B)	
1,3-Butanediol (1,3 BG) (sản xuất bởi Daicel Chemical Industries, Ltd.)	1,0
Gôm xanthan (Ketorol) (sản xuất bởi Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.)	0,3
Nước	60,0
(C)	
Hợp chất có công thức tổng quát (1) (KSK32)	1,0
Nước	20,0

Ví dụ 1

Ví dụ tạo ra 2: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 1

Sau khi cân 60,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)” và 5,0 (g) “Glyxeryl Triisooctanat (Nomcort TIO) (Nisshin Oillio Group, Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 9,0 (g) “Glyxeryl Triisooctanat” được bổ sung vào 1,0 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột mà sử dụng máy nghiền bột để để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. 20,0 (g) “Bột hình cầu Polymetyl Methacrylat (Microsphere M 330) (Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.)” và 5,0 (g) “Serixit (Serixit FSE, Sanshin Mining Ind. Co., Ltd.)” được bổ sung vào chất lỏng phân tán, và hỗn hợp thu được được nhào trộn cùng nhau tạo ra chế phẩm dầu gel. Vì vậy thu được chế phẩm dùng bên ngoài cho da là chế phẩm dầu gel (Mẫu phẩm 1).

Ví dụ tạo ra so sánh: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da (chế phẩm nước bóng) của sáng chế

Sau khi cân 10 (g) Rheopearl KL2 (Chiba Flour Milling Co., Ltd.), 40 (g) glyxeryl Triisooctanat (Nisshin Oillio Group, Ltd.), và 45 (g) Lusplan (Nippon Fine Chemical Co., Ltd.), các chất này được làm nóng chảy cùng nhau bằng cách đun nóng ở 85°C. Chất lỏng phân tán KSK32 được điều chế bằng cách bổ sung 4,5 (g) “Glyxeryl Triisooctanat (Nisshin Oillio Group, Ltd.)” vào 0,5 (g) “KSK32”, sau đó nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột được bổ sung vào hỗn hợp trên, và nhiệt độ của hỗn hợp thu được được để cho mát về nhiệt độ thường đồng thời khuấy và trộn, để thu được chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng nước bóng (Ví dụ so sánh 1).

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá độ lưu lại trong da của chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 1

Chế phẩm dùng bên ngoài cho da để so sánh (Chế phẩm nhũ tương 1), chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 1), và Ví dụ so sánh 1 (chế phẩm nước bóng) được tạo ra theo các phương pháp kể trên được đánh giá về độ lưu lại trong da của KSK32. Da người đã phân lập (người Cáp-ca, đàn ông 50 tuổi, da đen) được đặt vào trong tế bào khuếch tán loại Franz, và phía nhận được làm đầy PBS. Mỗi chế phẩm để được điều chế như được mô tả ở trên được đặt trong phía cho, và sau đó được để yên ở 37°C trong 24 giờ, sau đó loại bỏ chế phẩm dư được gắn với bề mặt da và tráng rửa bằng metanol. Sau khi loại bỏ lớp sừng ra khỏi da đã được tráng rửa mà sử dụng băng, KSK32 được trích rút từ da đã xử lý (các phần biểu bì và hạ bì không bao gồm lớp sừng) sử dụng metanol, và lượng KSK32 còn lại trong da được tính toán bằng HPLC (cột, cột đảo pha (3,0 × 100 mm); nhiệt độ cột, nhiệt độ phòng; pha động, dung dịch chất hoạt động bề mặt loại axit sulfonic anion trong nước/THF 25%, pH 3; tốc độ dòng, 0,4 mL/phút.; phát hiện, 240 nm). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2. Trong trường hợp mà Chế phẩm nhũ tương 1 được sử dụng, KSK32 không được phát hiện. Trong chế phẩm nước bóng của Ví dụ so sánh 1, lượng nhỏ KSK32 được phát hiện là vẫn còn lại. Mặt khác, chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 1) cho thấy độ lưu lại của KSK32 trong da, chỉ ra rằng độ lưu lại trong da được cải thiện bởi chế phẩm dầu gel này.

Bảng 2

Mẫu	Độ lưu lại trong da ở giờ thứ 24 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Chế phẩm nhũ tương 1	N.D.
Mỹ phẩm 1	1,2
Ví dụ so sánh 1 (Chế phẩm nước bóng)	0,5

Ví dụ 2

Ví dụ tạo ra 3: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 2

Sau khi cân 65,0 (g) “Silicon KSG-16 (sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)” và 15,0 (g) “Nomcort TIO (Nisshin Oillio Group, Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 4,5 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)” được bổ sung vào 0,5 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. Chất lỏng phân tán KSK32 và 15,0 (g) “Microsphere M 330 (Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.)” được bổ sung vào hợp phần gồm KSG-16 và Nomcort TIO, và hỗn hợp thu được được nhào trộn để tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 2).

Ví dụ 3

Ví dụ tạo ra 4: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 3

Sau khi cân 65,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)”, 15,0 (g) “Nomcort TIO (Nisshin Oillio Group, Ltd.)”, và 5,0 (g) “Silicon KF96-6 (Shin-Etsu Silicon Co., Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 4,5 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)” được bổ sung vào 0,5 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. Chất lỏng phân tán KSK32 và 10,0 (g) “Microsphere M 330 (Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.)” được bổ sung vào hợp phần gồm KSG-16 và Nomcort TIO, và hỗn hợp thu được được nhào trộn để tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 3).

Ví dụ 4

Ví dụ tạo ra 5: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng

dầu-gel của sáng chế 4

Sau khi cân 65,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)”, 15,0 (g) “Nomcort TIO (Nlissin Oillio Group, Ltd.)”, và 7,5 (g) “Silicon KF96-6 (sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 4,5 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)” được bổ sung vào 0,5 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. Chất lỏng phân tán KSK32 và 7,5 (g) “Microsphere M 330 (Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.)” được bổ sung vào hợp phần gồm KSG-16 và Nomcort TIO, và hỗn hợp thu được được nhào trộn để tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 4).

Ví dụ 5

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá độ lưu lại trong da của chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 2

Các chế phẩm vi cầu ở các nồng độ khác nhau được tạo ra theo các phương pháp được mô tả trong các Ví dụ từ 3 đến 5 (Mỹ phẩm 2 đến Mỹ phẩm 4) được đánh giá về độ lưu lại trong da theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

Mẫu (lượng Microsphere M330 được bao gồm (% theo trọng lượng))	Độ lưu lại trong da ở giờ thứ 24 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Mỹ phẩm 2 (15,0)	0,6
Mỹ phẩm 3 (10,0)	0,3
Mỹ phẩm 4 (7,5)	0,2

Khuyến nghị rằng, bằng cách tăng hàm lượng microsphere M330 trong chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm từ 2 đến 4), độ lưu lại trong da

của KSK32 có thể tăng lên.

Ví dụ 6

Ví dụ tạo ra 6: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 5

Sau khi cân 75,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)” và 5,0 (g) “Nomcort TIO (Nlissin Oillio Group, Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 4,5 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)” được bổ sung vào 0,5 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. Chất lỏng phân tán KSK32 và 15,0 (g) “Microsphere M 330 (Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.)” được bổ sung vào hợp phần gồm KSG-16 và Nomcort TIO, và hỗn hợp thu được được nhào trộn để tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 5).

Ví dụ 7

Ví dụ tạo ra 7: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 6

Sau khi cân 65,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)” và 5,0 (g) “Nomcort TIO (Nlissin Oillio Group, Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 4,5 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)” được bổ sung vào 0,5 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. Chất lỏng phân tán KSK32 và 25,0 (g) “Microsphere M 330 (Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.)” được bổ sung vào hợp phần gồm KSG-16 và Nomcort TIO, và hỗn hợp thu được được nhào trộn để tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 6).

Ví dụ 8

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá độ lưu lại trong da của chế phẩm dùng bên

ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 3

Các chế phẩm vi cầu ở các nồng độ khác nhau được tạo ra theo các phương pháp được mô tả trong các Ví dụ 6 và 7 (Mỹ phẩm 5 và Mỹ phẩm 6) được đánh giá về độ lưu lại trong da theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Mẫu (lượng Microsphere M330 được bao gồm (% theo trọng lượng))	Độ lưu lại trong da ở giờ thứ 24 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Mỹ phẩm 5 (15,0)	0,5
Mỹ phẩm 6 (25,0)	0,6

Theo các kết quả trong Bảng 3 và Bảng 4, phát hiện ra rằng hàm lượng bột hình cầu có ngưỡng ở khoảng 15% theo khối lượng. Phát hiện ra rằng hàm lượng bột hình cầu tốt hơn là không ít hơn 12% theo khối lượng, tốt hơn nữa là không ít hơn 15% theo khối lượng, vẫn tốt hơn nữa là không ít hơn 20% theo khối lượng, và rằng hàm lượng tốt hơn là không nhiều hơn 50% theo khối lượng, tốt hơn nữa là không nhiều hơn 45% theo khối lượng, vẫn tốt hơn nữa là không nhiều hơn 30% theo khối lượng.

Ví dụ tạo ra 8: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 7

Bằng cách nhào trộn 71,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)”, 2,4 (g) “Silicon biến đổi polyete (Silicon KF-6017 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)), 18,3 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)”, 0,4 (g) “Phenoxyetanol (Yokkaichi Chemical Company, Limited)”, 5,9 (g) “Etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)”, và 2 (g) “KSK32” với nhau, chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel không chứa bột (chế phẩm dùng bên ngoài cho da không chứa bột)

được tạo ra.

Ví dụ 9

Ví dụ tạo ra 9: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 8

“Silicon KSG-16 (sản xuất bởi Shin-Etsu Silicon Co., Ltd.) với lượng là 60,0 (g) và “Microsphere M 330 (Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.)” với lượng là 15,0 (g) được nhào trộn cùng nhau. Bằng cách nhào trộn với 2,0 (g) “Silicon biến đổi polyete (Silicon KF-6017 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)”, 15,7 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)”, 0,3 (g) “Phenoxyetanol (Yokkaichi Chemical Company, Limited)”, 5,0 (g) “Etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)”, và 2,0 (g) “KSK32”, chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có chứa “Bột hình cầu Polymetyl Methacrylat (Microsphere M 330, Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.)” (Mỹ phẩm 7) được tạo ra.

Ví dụ 10

Ví dụ tạo ra 10: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 9

“Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)” với lượng là 60,0 (g) và “Nhựa polyamit hình cầu (Ni lông SP 500, sản xuất bởi Toray Industries, Inc.)” với lượng là 15,0 (g) được nhào trộn cùng nhau. Bằng cách nhào trộn với 2,0 (g) “Silicon KF-6017 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)”, 15,7 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)”, 0,3 (g) “Phenoxyetanol (Yokkaichi Chemical Company, Limited)”, 5,0 (g) “Etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)”, và 2,0 (g) “KSK32”, chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có chứa bột nhựa polyamit hình cầu (Mỹ phẩm 8) được tạo ra.

Ví dụ 11

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá độ lưu lại trong da của chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 4

Theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1, chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế (Mỹ phẩm 7 và Mỹ phẩm 8) được đánh giá về độ lưu lại trong da. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Mẫu	Độ lưu lại trong da ở giờ thứ 24 (so với trị số đối với chế phẩm dùng bên ngoài cho da không chứa bột, mà được lấy là 1,0)
Chế phẩm dùng bên ngoài cho da của Ví dụ tạo ra 8	1,0
Mỹ phẩm 7 (chế phẩm có chứa các vi cầu)	1,9
Mỹ phẩm 8 (chế phẩm có chứa bột nhựa polyamit hình cầu)	1,7

Cả hai loại bột hình cầu hữu cơ đều cho thấy độ lưu lại trong da cao hơn so với chế phẩm không chứa bột. Microsphere M 330 cho thấy độ lưu lại trong da đặc biệt cao.

Ví dụ tạo ra 11: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 10

Sau khi cân 80,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)” và 15,0 (g) “Nomcort TIO (Nisshin Oillio Group, Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 4,5 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)” được bổ sung vào 0,5 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. Chất lỏng phân tán KSK32 được

bổ sung vào hợp phần gồm KSG-16 và Nomcort TIO, và hỗn hợp thu được được nhào trộn để tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (chế phẩm dùng bên ngoài cho da không chứa bột).

Ví dụ 12

Ví dụ tạo ra 12: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 11

Sau khi cân 65,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)” và 15,0 (g) “Nomcort TIO (Nlissin Oillio Group, Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 4,5 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)” được bổ sung vào 0,5 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. Chất lỏng phân tán KSK32 và 15,0 (g) “Bột hình cầu Polymetyl Methacrylat (Microsphere M 330, Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.)” được bổ sung vào hợp phần gồm KSG-16 và Nomcort TIO, và hỗn hợp thu được được nhào trộn để tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 9).

Ví dụ 13

Ví dụ tạo ra 13: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 12

Sau khi cân 65,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)” và 15,0 (g) “Nomcort TIO (Nlissin Oillio Group, Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 4,5 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)” được bổ sung vào 0,5 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. Chất lỏng phân tán KSK32 và 15,0 (g) “Serixit (Serixit FSE, Sanshin Mining Ind. Co., Ltd.)” được bổ sung vào hợp phần gồm KSG-16 và Nomcort TIO, và hỗn hợp thu được được nhào trộn để tạo ra

chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 10).

Ví dụ 14

Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá độ lưu lại trong da của chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 5

Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế được tạo ra theo các phương pháp được mô tả trong Ví dụ tạo ra 11, Ví dụ 11, và Ví dụ 12 (chế phẩm dùng bên ngoài cho da không chứa bột, và Mỹ phẩm 9 và 10) được đánh giá về độ lưu lại trong da theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 6.

Các độ lưu lại trong da của chế phẩm không chứa bột, chế phẩm có chứa các vi cầu, và chế phẩm có chứa serixit (khoáng silicat) được kiểm tra theo phương pháp được mô tả ở trên, và được so sánh.

Bảng 6

Mẫu	Độ lưu lại trong da ở giờ thứ 24 (so với trị số đối với chế phẩm không chứa bột)
Mỹ phẩm 9 (chế phẩm có chứa các vi cầu)	2,2
Mỹ phẩm 10 (chế phẩm có chứa bột serixit)	1,0

Mỹ phẩm 9, mà là chế phẩm có chứa các vi cầu là bột hình cầu, cho thấy mức độ lưu lại trong da cao hơn so với Mỹ phẩm 10, mà là chế phẩm có chứa bột dạng tấm “Serixit”.

Ví dụ 15

Ví dụ tạo ra 14: Phương pháp tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 13

Sau khi cân 65,0 (g) “Silicon KSG-16 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)” và 15,0 (g) “Nomcort TIO (Nisshin Oillio Group, Ltd.)”, các chất này được nhào trộn đồng đều với nhau. 4,5 (g) “DC345 (Dow Corning Toray Co., Ltd.)” được bổ sung vào 0,5 (g) “KSK32”, và hỗn hợp thu được được nghiền thành bột sử dụng máy nghiền bột để điều chế chất lỏng phân tán KSK32. Chất lỏng phân tán KSK32 và 15,0 (g) silic anhydrit hình cầu “Silica Microbead P 1500 (Catalysts & Chemicals Industries Co., Ltd.)” được bổ sung vào hợp phần gồm KSG-16 và Nomcort TIO, và hỗn hợp thu được được nhào trộn để tạo ra chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel (Mỹ phẩm 11).

Ví dụ 16

Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá độ lưu lại trong da của chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế 5>

Mỹ phẩm 9, và chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel của sáng chế được tạo ra theo Ví dụ 15 (Mỹ phẩm 11) được đánh giá về độ lưu lại trong da theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7

Mẫu	Độ lưu lại trong da ở giờ thứ 24 (so với trị số đối với chế phẩm không chứa bột)
Mỹ phẩm 9 (chế phẩm có chứa các vi cầu)	2,2
Mỹ phẩm 11 (chế phẩm có chứa các hạt silic oxit siêu nhỏ)	0,9

Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel có chứa các hạt silic oxit siêu nhỏ (Mỹ phẩm 11) là ví dụ tiêu biểu của các loại bột vô cơ hình cầu được đánh giá

về độ lưu lại trong da. Kết quả là, chế phẩm này cho thấy độ lưu lại trong da thấp hơn so với bột hình cầu hữu cơ.

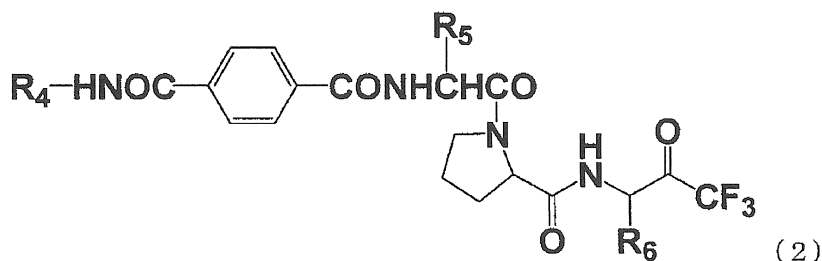
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế có thể áp dụng thực tế vào chế phẩm dùng bên ngoài cho da như là mỹ phẩm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel chứa:

1) hợp chất có công thức tổng quát (2) dưới đây:



[trong đó trong công thức này, R_4 là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4 được thế bởi (các) nhóm cacboxyl; và R_5 và R_6 mỗi nhóm độc lập là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C_1 - C_4],

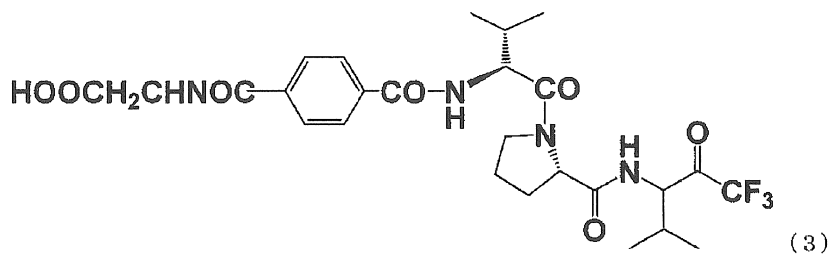
đồng phân của chúng, và/hoặc muối được dụng của chúng;

2) metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần;

3) dầu silicon mà không phải là metyl polysiloxan được liên kết ngang một phần;

trong đó dầu silicon này bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm decametylcyclopentasiloxan, metylpolysiloxan, octametylcyclotetrasiloxan và metylphenylpolysiloxan.

2. Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức tổng quát (2) là 3(RS) -[[4-(cacboxymetylaminocacbonyl) phenylcacbonyl]-L-valyl-L-prolyl]amino-1, 1, 1-trifloro-4-metyl-2-oxopentan được biểu diễn bởi Công thức sau đây (3) :



3. Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo điểm 1 hoặc 2, còn bao gồm bột hình cầu.
4. Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo điểm 3, trong đó bột hình cầu là bột hình cầu hữu cơ.
5. Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo điểm 3 hoặc 4, trong đó bột hình cầu là polymetyl metacrylat.
6. Chế phẩm dùng bên ngoài cho da dạng dầu-gel theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 5, trong đó bột hình cầu được chứa nằm trong khoảng từ 12% đến 50% theo khối lượng tính trên tổng lượng chế phẩm dùng bên ngoài cho da.