



(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)



1-0038656

(51)⁷ A61K 31/12; C07C 49/573; A61Q
19/00; A61K 8/35; A61Q 11/00

(13) B

(21) 1-2019-02219

(22) 09/10/2017

(86) PCT/EP2017/075643 09/10/2017

(87) WO2018/077602 A1 03/05/2018

(30) PCT/CN2016/103515 27/10/2016 CN; 16201871.7 02/12/2016 EP

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/12/2019 381A

(73) UNILEVER GLOBAL IP LIMITED (GB)

Port Sunlight, Wirral, Merseyside, CH62 4ZD, United Kingdom

(72) HARDING Clive Roderick (GB); HARICHIAN Bijan (US); ROSA Jose Guillermo (US); ZHOU Luxian (CN).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) HỢP CHẤT, CHẾ PHẨM CHĂM SÓC CÁ NHÂN CHỨA HỢP CHẤT NÀY, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất của nhóm curcuminoid và quy trình điều chế nó. Hợp chất này đã được chứng minh là có lợi ích chống viêm và có thể được sử dụng trong một loạt các sản phẩm chăm sóc cá nhân, trong khi không có màu vàng mạnh đặc trưng của nhiều hợp chất thuộc nhóm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và quy trình để điều chế nó. Sáng chế này còn liên quan đến chế phẩm chăm sóc cá nhân giúp ngăn chặn hoặc làm giảm viêm. Chế phẩm có thể được cấp ở dạng sản phẩm dùng cho da, da đầu, tóc hoặc sản phẩm chăm sóc răng miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viêm, một phản ứng sinh học phức tạp của vật chủ chống lại tác nhân kích thích có hại, là một cơ chế qua đó vật chủ loại bỏ tác nhân kích thích và khởi động quy trình chữa lành để tự bảo vệ. Hệ miễn dịch bẩm sinh đối với vật chủ là tuyến phòng thủ đầu tiên chống lại các sinh vật xâm nhập theo cách không đặc hiệu. Rối loạn viêm có thể gây ra các vấn đề chăm sóc cá nhân khác nhau bao gồm viêm nướu/viêm nha chu (trong khoang miệng), gàu (trên da đầu/tóc) và chàm/mụn trứng cá (trên da). Để hỗ trợ vật chủ (ví dụ như người hoặc động vật), một số chất chống viêm thông qua thoa bôi tại chỗ hoặc qua đường uống đã được phát triển và sử dụng để giảm thiểu các vấn đề trên.

Nhiều sản phẩm chúng ta sử dụng có ảnh hưởng tiêu cực cho răng và miệng của chúng ta. Ví dụ, đồ uống có tính axit và bánh kẹo có thể gây mòn răng khi tấn công men răng là lớp bao phủ bên ngoài để bảo vệ răng. Thực phẩm dính bám có thể tích tụ trong các kẽ, khe giữa răng và trong vùng ở giữa nướu và răng. Trong trường hợp vệ sinh răng miệng không tốt, những thứ này có thể đóng cứng qua thời gian với sự trợ giúp của vi khuẩn miệng để tạo thành một mảng được gọi là mảng bám.

Viêm nướu là một quá trình nướu bị viêm do sự tích tụ mảng bám và/hoặc vi khuẩn gây ra. Trong quá trình viêm nướu, vi khuẩn cư trú trong mảng sinh học mảng bám của răng và các thành phần tương ứng của nó tương tác với các mô nướu. Tiếp đó, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh được kích hoạt, đặc trưng bởi sự

giải phóng các xytokin tiền viêm. Viêm nướu là giai đoạn nhẹ trong các giai đoạn tiến triển của bệnh nha chu và được định nghĩa là viêm có thể đảo ngược. Thói quen tốt về vệ sinh răng miệng, ví dụ như đánh răng và sử dụng sản phẩm súc miệng có hiệu quả chống vi khuẩn và chống viêm được cho rằng có thể là một cách hiệu quả để cho các cá nhân làm giảm sự tích tụ mảng bám gây viêm nướu.

Viêm nướu mãn tính dẫn đến chảy máu nhẹ từ nướu khi đánh răng. Viêm nướu có thể tiến triển đến trạng thái nghiêm trọng hơn (viêm nha chu mãn tính) khi quá trình viêm lan tới dây chằng nha chu và ổ xương răng và/hoặc gây ảnh hưởng toàn thân đến sức khỏe. Bệnh nha chu mãn tính không có triệu chứng cho đến khi răng dịch chuyển, long, hoặc bị rụng.

Gàu là một tình trạng nhiều người trên toàn thế giới phải đối phó. Tình trạng có gàu biến đổi từ các triệu chứng nhẹ như bong tróc da đến viêm nặng và ngứa da đầu. Nấm men *Malassezia*, chẳng hạn như nấm *Malassezia furfur*, được một số người cho rằng là nguyên nhân chính gây ra gàu và, tuy điều này có thể không đại diện cho bức tranh khoa học hoàn chỉnh về tình trạng, nấm men *Malassezia* có vẻ như liên quan chặt chẽ với gàu. Do đó, chiến lược thông thường được sử dụng để điều trị gàu là thoa bôi tại chỗ thuốc chống nấm như kẽm pyrithion (ZnPTO), octopirox, climbazol và ketoconazol thường được cấp phối qua dầu gội. Ngoài ra, các chất chống viêm cũng đã được sử dụng trong các sản phẩm chống gàu để làm giảm bớt các tác động xấu của tình trạng này.

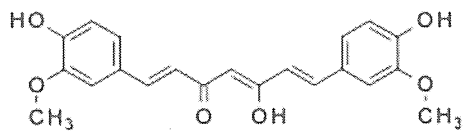
Trên da, một trong những vấn đề mà nhiều người gặp phải, đặc biệt là trên mặt, là mụn trứng cá. Chúng làm ngoại hình mất thẩm mỹ. Mụn trứng cá, còn được gọi là mụn trứng cá thông thường (*acne vulgaris*), là một bệnh da liễu phổ biến ảnh hưởng đến gần như tất cả thanh thiếu niên và người lớn vào một vài thời điểm trong cuộc đời của họ. Nguyên nhân gây bệnh phức tạp, có liên quan đến sự sừng hóa (keratin hóa) bất thường, tăng tiết bã nhờn, chức năng androgen, sự phát triển của vi khuẩn và quá mẫn cảm miễn dịch. Mặc dù một hoặc vài quá trình trên là có tương liên với mụn trứng cá, nhưng một yếu tố kích hoạt và trình tự tiến triển chính xác dẫn đến sự hình thành các tổn thương do

mụn trứng cá vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Các yếu tố khác có liên quan đến mụn trứng cá là sự có mặt của các gốc tự do với sự mất cân bằng oxy hóa kế tiếp dẫn đến tổn thương tế bào. Đã quan sát được rằng mụn trứng cá thường xảy ra ở các khu vực giàu tuyến bã nhờn như mặt, cổ và lưng. Một loại vi khuẩn *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) cũng có liên quan đến sự xuất hiện của mụn trứng cá.

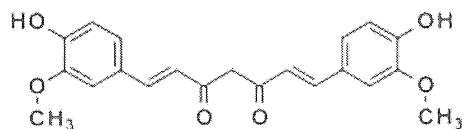
Mụn trứng cá đã được điều trị bằng nhiều cách. Hầu hết các phương pháp điều trị mất vài tuần đến vài tháng trước khi có được chuyển biến đáng kể. Benzoyl peroxit có tác dụng kháng khuẩn đã được sử dụng cho các trường hợp mụn trứng cá nhẹ và cũng được cho là ngăn ngừa sự hình thành của mụn trứng cá. Trong trường hợp mụn trứng cá rất nặng, các loại kháng sinh như tetracyclin, erythromycin và clindamycin đã được sử dụng. Thuốc kháng sinh được cho là hoạt động theo nhiều cơ chế, quan trọng nhất là giảm số lượng vi khuẩn trong và xung quanh nang trứng. Chúng cũng được cho là làm giảm các hóa chất gây kích ứng được sản xuất bởi các tế bào bạch cầu trong bã nhờn, do đó làm giảm phản ứng viêm.

Do đó, viêm là một quá trình được biểu hiện trên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật trong một hoặc tất cả các tình trạng được mô tả ở trên. Các tác giả sáng chế này đã tìm cách giảm bớt các triệu chứng của các tình trạng trên bằng cách phát triển hoạt chất mới cũng như dò tìm sự kết hợp với các hoạt chất có tác dụng hiệp lực chống viêm. Sáng chế này liên quan đến việc xác định các hoạt chất có thể là dẫn xuất từ các hợp chất được tìm thấy trong các chiết xuất của nguyên liệu tự nhiên. Nguyên liệu tự nhiên để chiết xuất ra nhiều loại hoạt chất gồm có gừng, nghệ, trà, nho, cà chua và các chất khác. Một hoạt chất như vậy là chất curcumin đã được biết đến từ lâu là làm giảm rất nhiều vấn đề về sức khỏe và thẩm mỹ. Các tác giả sáng chế hiện đã sử dụng curcumin và tìm cách tạo dẫn xuất thành các hợp chất mới với hy vọng tìm thấy các hoạt chất có đặc tính chống viêm. Curcumin là một hoạt chất có thể chiết xuất từ củ nghệ tự nhiên. Củ nghệ đã được sử dụng như một loại gia vị trong nấu ăn và có màu

vàng đặc trưng. Nó được biết là có đặc tính kháng khuẩn và chống viêm. Curcumin có cấu trúc như thể hiện dưới đây:



Dạng Enol



Dạng Keto

Mặc dù, curcumin có rất nhiều đặc tính trị liệu cho phép nó được sử dụng trong điều trị y tế và mỹ phẩm, một trong những điểm hạn chế là nó có màu vàng mạnh là trở ngại cho sự linh hoạt trong việc điều chế các chế phẩm mỹ phẩm mà ấn tượng thị giác là rất quan trọng. Các tác giả sáng chế này đã cố gắng giữ lại các thuộc tính về cấu trúc và không gian của trục chính curcumin trong khi cố gắng giảm thiểu thuộc tính sắc độ màu vàng của hợp chất tổng hợp. Sau các thử nghiệm sâu rộng đã tổng hợp đến hàng trăm hợp chất như vậy, các tác giả sáng chế đã tạo ra sáng chế này.

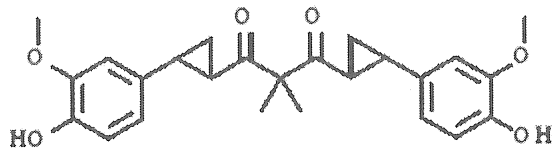
Do đó, mục đích của sáng chế là cung cấp hoạt chất chống viêm mới có hiệu quả để sử dụng trong chăm sóc cá nhân.

Mục đích khác của sáng chế trong đó hoạt chất có thể được dẫn xuất từ hợp chất được chiết xuất từ nguồn nguyên liệu tự nhiên như curcumin.

Mục đích khác nữa của sáng chế này là để điều chế hoạt chất là dẫn xuất của curcumin có sắc màu vàng ít hơn đáng kể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế, là đề xuất hợp chất có cấu trúc hóa học và công thức 1 như sau:



Công thức 1

1,3-bis(2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)cyclopropyl)-2,2-dimethylpropan-1,3-dion.

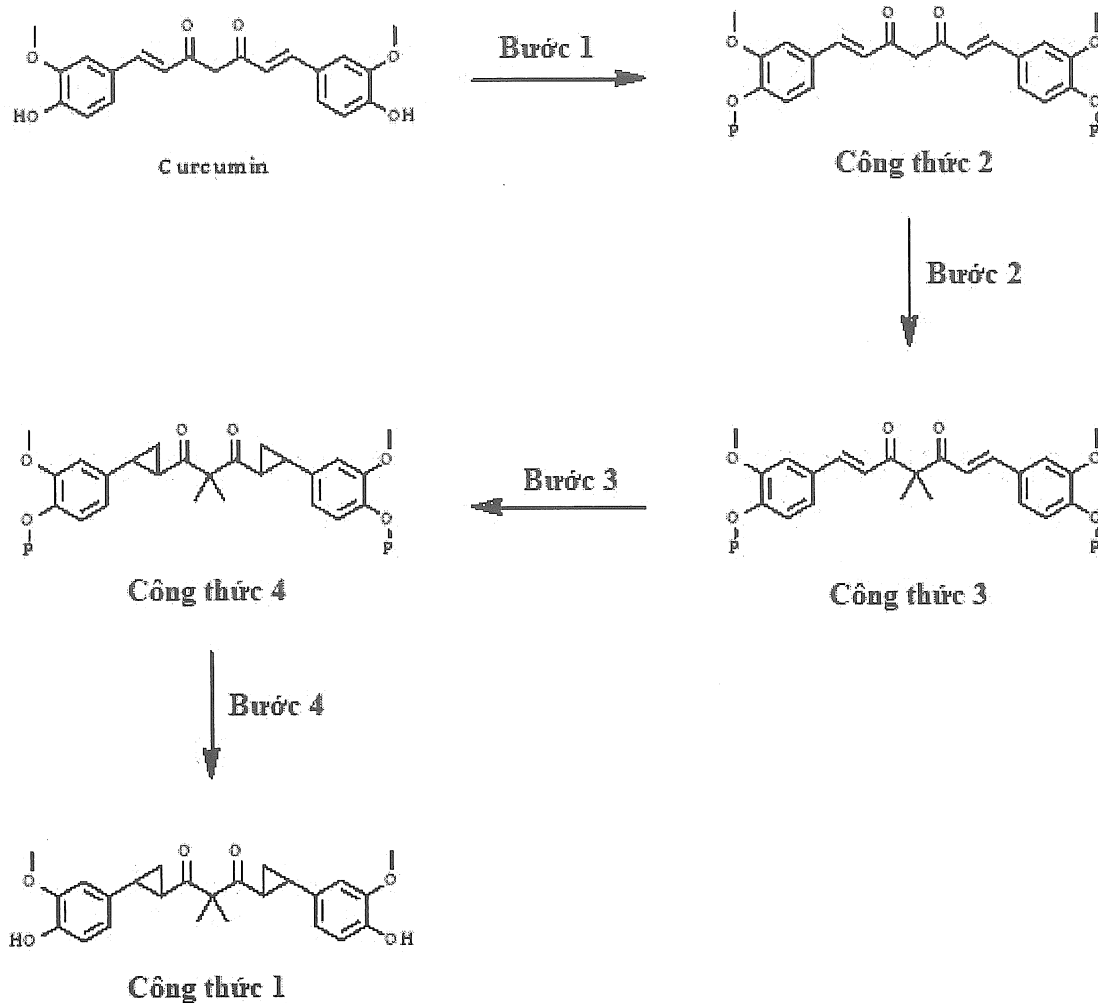
Mục đích khác của sáng chế, là đề xuất quy trình để điều chế hợp chất theo mục đích thứ nhất bao gồm các bước:

(i) bảo vệ các nhóm hydroxyl phenolic của curcumin với nhóm bảo vệ P thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức 2

(ii) di-metyl hóa hợp chất có công thức 2 để tạo ra hợp chất có công thức 3

(iii) Di-xyclopropan hóa hợp chất có công thức 3 để tạo ra một hợp chất có công thức 4

(iv) hoàn nguyên (giải bảo vệ) các nhóm hydroxyl phenolic được bảo vệ của hợp chất có công thức 4 để tạo ra hợp chất có công thức 1.



Mục đích khác nữa của sáng chế, là đề xuất chế phẩm chăm sóc cá nhân chứa hợp chất theo mục đích thứ nhất và thành phần cơ bản được chấp nhận trong hoá mỹ phẩm.

Mục đích tiếp theo của sáng chế, là đề xuất một phương pháp phi trị liệu làm giảm viêm trên bề mặt tại chỗ của người hoặc cơ thể động vật bao gồm bước bôi chế phẩm theo mục đích thứ nhất lên bề mặt mong muốn.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 thể hiện phổ UV-Vis của hợp chất có công thức 1 (5 μ L của 1 mg/ml dung dịch) thu được từ phân tích HPLC;

Hình 2 thể hiện phổ UV-Vis của curcumin (5 μ L của 1 mg/ml dung dịch) thu được từ phân tích HPLC.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ngoại trừ trong các ví dụ, hoặc khi được rõ ràng nêu khác đi, tất cả các số liệu trong mô tả này chỉ ra lượng chất liệu hoặc các điều kiện phản ứng, các tính chất vật lý của chất liệu và/hoặc việc sử dụng còn có thể được hiểu là đã được chỉnh sửa bởi từ "khoảng".

Tất cả lượng là theo trọng lượng của chế phẩm, trừ khi được xác định khác.

Cần lưu ý rằng trong việc xác định bất kỳ khoảng giá trị nào, bất kỳ giá trị lớn hơn cũng có thể được kết hợp với bất kỳ giá trị thấp hơn cụ thể.

Để tránh nghi ngờ, từ "chứa" có nghĩa là "bao gồm" nhưng không nhất thiết là "tạo thành từ" hoặc "cấu thành từ". Nói cách khác, các bước hoặc các lựa chọn được liệt kê không cần phải đầy đủ.

Việc bộc lộ sáng chế như được thấy trong tài liệu này được xem là bao hàm tất cả các phương án được tìm thấy trong yêu cầu bảo hộ khi phụ thuộc đa cấp với nhau bất kể thực tế là các yêu cầu bảo hộ có thể là không phụ thuộc đa cấp hoặc chồng lặp.

Tại nơi mà một đặc điểm được bộc lộ theo khía cạnh nhất định của sáng chế (ví dụ như chế phẩm của sáng chế), bộc lộ đó cũng được xem xét để áp dụng cho bất kỳ khía cạnh khác của sáng chế này (ví dụ như một phương pháp của sáng chế) với những sửa đổi thích hợp.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng cho mục tiêu của sáng chế có nghĩa là bột nhão, bột, chất lỏng, kẹo cao su, huyết thanh hoặc các chế phẩm khác để làm sạch răng hoặc các bề mặt khác trong khoang miệng.

"Kem đánh răng" để phục vụ mục tiêu của sáng chế này có nghĩa là bột nhão hoặc gel đánh răng để sử dụng với bàn chải đánh răng. Đặc biệt ưu tiên là kem đánh răng thích hợp để làm sạch răng bằng cách đánh răng khoảng hai phút.

"Nước súc miệng" để phục vụ mục tiêu của sáng chế này có nghĩa là kem đánh răng dạng lỏng để sử dụng để súc miệng. Đặc biệt ưu tiên là nước súc

miệng thích hợp để súc miệng bằng cách súc miệng và/hoặc súc họng trong khoảng nửa phút trước khi nhổ ra.

Độ nhớt của kem đánh răng là giá trị đo được ở nhiệt độ phòng (25°C) bằng máy đo độ nhớt Brookfield, trục chính số 4 và tốc độ 5 vòng/phút. Các giá trị được trình bày bằng đơn vị centipois (cP=mPa.s) trừ khi được xác định khác.

Từ 'Chế phẩm chăm sóc tóc' được sử dụng ở đây, có nghĩa là bao hàm một chế phẩm thoa bôi lên tóc và/hoặc da đầu của động vật có vú, đặc biệt là con người. Chế phẩm như vậy thường được phân ra là bôi thoa lưu lại trên tóc/da hoặc gội/xả sạch, và bao gồm bất kỳ sản phẩm nào được bôi xoa lên cơ thể người để cải thiện ngoại hình, làm sạch, làm thơm hoặc thẩm mỹ nói chung. Chế phẩm của sáng chế có thể ở dạng chất lỏng, kem lỏng, kem, bột, chà, gel hoặc bánh. Vô số các ví dụ về các chế phẩm như vậy bao gồm các loại bôi thoa lưu lại như kem lỏng dưỡng tóc, kem dưỡng tóc, các loại gội/xả sạch như dầu gội, dầu xả, sữa tắm hoặc bánh xà phòng vệ sinh. Chế phẩm của sáng chế ưu tiên là chế phẩm gội/xả sạch, đặc biệt ưu tiên nữa là dầu gội hoặc một dầu xả và ưu tiên hơn cả là dầu gội đầu.

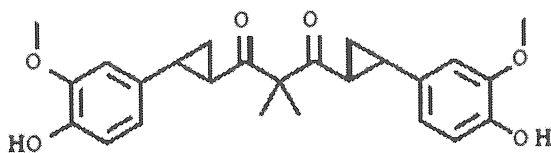
Phần cứng không tan trong nước, như được sử dụng ở đây, đề cập đến độ hòa tan của vật liệu trong nước ở 25°C và áp suất khí quyển là 0,1% tính theo trọng lượng hoặc ít hơn.

Khi đề cập 'chế phẩm dùng tại chỗ' hoặc 'chế phẩm chăm sóc da' như được sử dụng ở đây, có nghĩa là bao gồm một chế phẩm để bôi lên da của động vật có vú, đặc biệt là con người. Chế phẩm như vậy có thể là loại bôi thoa lưu lại trên da hoặc loại gội/xả/rửa sạch ngay. Khi nói một chế phẩm bôi thoa lưu lại trên da có nghĩa là chế phẩm được bôi lên bề mặt da dự định và để lại một khoảng thời gian (có thể là từ một phút đến 24 giờ) sau đó nó có thể được lau hoặc rửa sạch bằng nước, thường là qua những lần tắm rửa cá nhân. Khi nói chế phẩm gội/xả sạch có nghĩa là chế phẩm được áp dụng cho bề mặt da mong muốn trong khoảng thời gian ngắn hơn, theo công đoạn vài giây hay vài phút và thường chứa đủ chất hoạt động bề mặt có thể giúp làm sạch bề mặt sau đó có thể được rửa sạch với nhiều nước. Chế phẩm cũng có thể được điều chế thành một

sản phẩm được áp dụng cho cơ thể người để cải thiện vẻ ngoài, làm sạch, kiểm soát mùi hoặc thẩm mỹ nói chung. Chế phẩm của sáng chế có thể ở dạng chất lỏng, kem lỏng, kem, bột, chà, gel hoặc dạng thỏi và có thể được cấp phối qua thiết bị chạy qua chạy lại hoặc sử dụng bình đẩy có chứa bình xịt. "Da" được sử dụng ở đây có nghĩa là bao gồm da trên bất kỳ bộ phận nào của cơ thể, ví dụ như cổ, ngực, lưng, cánh tay, nách, tay, chân, mông và da đầu. Khi sản phẩm được sử dụng cho vùng nách, nó thường được gọi là sản phẩm khử mùi. Nhóm sản phẩm khử mùi được gọi là sản phẩm chống mồ hôi (AP) có chứa hoạt chất AP mà khi áp dụng cho nách của một cá nhân nó giúp chống mồ hôi và khử mùi.

Điều mong muốn là màu sắc của hợp chất mới của sáng chế nằm trong phạm vi không màu đến màu vàng nhạt để hấp dẫn thị giác và sử dụng tối ưu trong các chế phẩm bôi xoa tại chỗ và chế phẩm chăm sóc da. Đánh giá trực quan màu từ mẫu chất rắn hoặc dung dịch của các hợp chất mới so với mẫu chất rắn hoặc dung dịch của curcumin cung cấp phương tiện để xác định mức giảm tương đối của màu và tiềm năng hấp dẫn. Ngoài ra, phổ UV-Vis của các mẫu dung dịch của các hợp chất mới so với mẫu dung dịch curcumin cung cấp phương tiện để đo màu thực nghiệm và cho phép đo màu trực tiếp hơn. Do đó, bằng cách sử dụng hai phép đo đơn giản này, có thể đánh giá sự giảm tương đối về màu sắc của các hợp chất mới của sáng chế so với curcumin và cho phép ưu tiên phát triển hơn nữa các hợp chất.

Sáng chế liên quan đến hợp chất mới có công thức 1 dưới đây:



Công thức 1

1,3-bis (2-(4-hydroxy-3-metoxypheyl) cyclopropyl)-2,2-dimetylpropan-1,3-dion.

Hợp chất của công thức 1 có nhiều đặc tính độc đáo và mong muốn so với curcumin, bao gồm màu được cải thiện đáng kể (màu vàng nhạt cho hợp chất của công thức 1 so với màu cam cho curcumin), độ hòa tan trong một phổ dung môi rộng được cải thiện đáng kể và nhiệt độ điểm nóng chảy được giảm xuống [gel cho hợp chất của công thức 1 so với chất rắn nóng chảy ở nhiệt độ cao (183°C) cho curcumin].

Các điều kiện quy trình hóa học khác nhau cho mỗi Bước từ 1 đến 4 theo đó hợp chất mới này có thể được tổng hợp được đưa ra dưới đây:

Ở Bước 1, curcumin được hòa tan trong một hệ thống dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhưng không giới hạn bởi dicloruaetan, cloruaform, 1,2-dicloruaetan, etyl axetat, isopropyl axetat, axetat isobutyl, axetonitril, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, dietoxymetan, metyl t-butyl ete và hỗn hợp của chúng. Nồng độ curcumin trong dung môi hữu cơ có thể nằm trong khoảng từ 0,001M đến 10M, ưu tiên là trong khoảng từ 0,01M đến 1M. Chất phản ứng làm Nhóm bảo vệ được thêm vào để khi nó phản ứng với các nhóm hydroxyl phenol của curcumin, nó dẫn đến sự hình thành hợp chất có công thức 2 trong đó P là cấu trúc của một nhóm bảo vệ liên kết cộng hóa trị với nguyên tử oxy phenol và các khối tiếp theo hoặc bảo vệ nhóm hydroxyl phenolic từ các phản ứng tiếp theo trong Bước 2 và 3 của quy trình hóa học dẫn đến hợp chất có công thức 1. Các nhóm bảo vệ P thích hợp được sử dụng ở Bước 1 bao gồm nhưng không giới hạn ở tetrahydropyranyl, 4-metoxytetrahydropyranyl, 4-metoxytetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, metoxymetyl, 1-metyl-1-metyl-xyl isopropyldimetylsilyl, t-butyldimetylsilyl, Tribenzylsilyl hoặc triisopropylsilyl. Lượng chất phản ứng làm nhóm bảo vệ được cho thêm vào có thể dao động từ 2-50 đương lượng đối với số đương lượng curcumin, ưu tiên là từ 2 đến 20 đương lượng. Chất xúc tác phù hợp (ví dụ có tính axit như p-axit toluenesulfonic hoặc bazơ yếu như imidazol) được chọn dựa trên chất phản ứng làm nhóm bảo vệ được sử dụng được thêm vào trong khoảng từ 0,01 đến 1 đương lượng đối với số đương lượng curcumin. Phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng từ 10 đến 50°C, ưu tiên là trong khoảng từ 15 đến 35°C nhưng không giới hạn ở

những nhiệt độ này. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng phương pháp phát hiện phù hợp như trực quan hóa UV-Vis, sắc ký lớp mỏng (TLC) và/hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao. Tại điểm không phát hiện thêm sản phẩm, phản ứng được xử lý để cho phép cách ly sản phẩm. Thông thường, việc xử lý hỗn hợp phản ứng để cô lập hợp chất theo công thức 2 bao gồm nhưng không giới hạn ở việc loại bỏ dung môi phản ứng trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 20 đến 5°C, tiếp đó là quá trình chiết (ví dụ: hòa tan hỗn hợp phản ứng thô trong chất hữu cơ dung môi và rửa bằng dung dịch đậm để loại bỏ tạp chất) để cô lập sản phẩm thô và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký flash trên gel silic dioxid hoặc kết tinh bằng dung môi hoặc hệ dung môi hỗn hợp để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 2.

Ở Bước 2, hợp chất có công thức 2 được hòa tan trong một hệ dung môi hữu cơ được chọn từ nhưng không giới hạn ở dimethylsulfoxit, N, N-dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, rượu t-amyl, axeton, 2-butanon, cloruaform, 1,2-dicloruaetan, etyl axetat, isopropyl axetat, isobutyl axetat, axetonitril, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, dietoxymetan, methyl t-butyl ete, nước, glyxerol, 1,2-propandirol và hỗn hợp của chúng để tạo ra một hệ thống biphasic hoặc monophasic. Nồng độ của hợp chất có công thức 2 trong hệ dung môi có thể nằm trong khoảng từ 0,001M đến 10M, ưu tiên hơn là trong khoảng từ 0,01M-1M. Bazơ được lựa chọn nhưng không giới hạn ở một loại bicacbonat kiềm hoặc kiềm thổ, cacbonat hoặc hydroxit được thêm vào, tiếp đó là tác nhân methyl hóa được chọn từ nhưng không giới hạn ở iodometan, bromometan, cloruametan, dimetylcacbonat, dimetyldicacbonat, dimetylsulfat, methylfluorosulphonat, methyl metansulphonat, methyl trifluorometansulphonat và trimetyloxonium tetrafluorobat. Cả hai, lượng chất phản ứng bazơ và tác nhân methyl hóa được thêm vào có thể dao động từ 2 đến 10 đương lượng đối với số đương lượng của công thức 2, ưu tiên là từ 2 đến 5 đương lượng. Đối với các hệ dung môi hai pha, một chất xúc tác được chọn nhưng không giới hạn ở muối amoni bậc bốn hoặc muối photphon hữu cơ được thêm vào trong khoảng từ 0,001 đến 1 đương

lượng đối với số đương lượng của công thức 2. Phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng từ 10 đến 50°C, ưu tiên hơn là trong khoảng từ 15 đến 35°C nhưng không giới hạn ở những nhiệt độ này. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng phương pháp phát hiện phù hợp như trực quan hóa UV-Vis, sắc ký lớp mỏng (TLC) và/hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao. Tại điểm không phát hiện thêm sản phẩm, phản ứng được xử lý để cho phép cách ly sản phẩm. Trong trường hợp hệ dung môi phản ứng đơn pha, xử lý hỗn hợp phản ứng để cô lập hợp chất theo công thức 3 bao gồm quá trình chiết (ví dụ hòa tan hỗn hợp phản ứng thô trong dung môi hữu cơ và rửa bằng dung dịch đệm để loại bỏ tạp chất) để cô lập sản phẩm thô, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ từ 30 đến 65°C và tinh chế sản phẩm thô cuối cùng bằng phương pháp sắc ký flash trên silic dioxid gel hoặc kết tinh bằng dung môi hoặc hệ dung môi hỗn hợp để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 3. Trong trường hợp hệ thống dung môi phản ứng hai pha, lớp hữu cơ được tách ra khỏi lớp dung dịch nước và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm từ 20 đến 65°C, sau đó là quá trình chiết xuất và tinh chế như trên.

Ở Bước 3, hợp chất có công thức 3 được hòa tan trong hệ dung môi hữu cơ được chọn từ nhưng không giới hạn ở dimetylsulfoxit, N, N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, axetonitril, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran hoặc một chất lỏng (chẳng hạn như 1-butyl-3-metylimidazolium hexafluorophosphat) và hỗn hợp của chúng và dung dịch được thêm vào hỗn hợp pha trộn của trimetylsulfoxoni iotua với bazơ được chọn nhưng không giới hạn ở bazơ hydrat kiềm hoặc kiềm hoặc hydroxit hoặc kiềm bậc ba trong bất kỳ hệ thống dung môi nào. Nồng độ của hợp chất có công thức 3, trimetylsulfoxoni iotua và bazơ trong hệ dung môi có thể nằm trong khoảng từ 0,001M đến 5M, ưu tiên là trong khoảng từ 0,01M đến 1M. Cả hai, lượng chất phản ứng trimetylsulfoxoni iotua và bazơ có thể dao động từ 2 đến 5 đương lượng đối với số đương lượng của công thức 3, ưu tiên là từ 2 đến 3 đương lượng. Phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng từ 0 đến 50°C, ưu tiên là trong khoảng từ 10 đến 35°C nhưng không giới hạn ở những nhiệt độ này.

Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng phương pháp phát hiện phù hợp như trực quan hóa UV-Vis, sắc ký lớp mỏng (TLC) và/hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao. Tại thời điểm không phát hiện thêm sản phẩm, phản ứng được xử lý để cho phép cách ly sản phẩm. Thông thường, xử lý hỗn hợp phản ứng để cô lập hợp chất theo công thức 4 bao gồm quá trình chiết (ví dụ hòa tan hỗn hợp phản ứng thô trong một dung môi hữu cơ và rửa bằng dung dịch đậm để loại bỏ tạp chất) để cô lập sản phẩm thô, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ từ 30 đến 65°C và quá trình tinh chế cuối cùng của sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký flash trên silic dioxit gel hoặc kết tinh bằng một dung môi hoặc hệ dung môi hỗn hợp để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 4.

Ở Bước 4, việc loại bỏ nhóm bảo vệ P đạt được bằng cách hòa tan hợp chất có công thức 4 trong hệ dung môi hữu cơ phù hợp và tương thích với các điều kiện cần thiết để loại bỏ nhóm bảo vệ P để tạo ra hợp chất có công thức 1. Một danh sách không chọn lọc các dung môi thích hợp trong trường hợp này bao gồm nhưng không giới hạn ở các dung môi clo (ví dụ: dicloruametan), rượu (ví dụ etanol), diol (ví dụ 1,2-propandiol), triol (ví dụ glyxerol), ete (ví dụ tetrahydrofuran, t-butyl metyl ete), nước, este (ví dụ etyl axetat), dimethylsulfoxit, dimethylformamit, axetonitril và hỗn hợp của chúng. Một chất phản ứng giải bảo vệ thích hợp (ví dụ như axit có tính axit như axit axetic hoặc bazơ yếu như natri florua) tùy thuộc vào bản chất của nhóm bảo vệ P cần loại bỏ được thêm vào trong khoảng từ 0,01 đến 5 đương lượng đối với số đương lượng curcumin. Phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng từ 0 đến 50°C, ưu tiên là trong khoảng từ 15 đến 35°C nhưng không giới hạn ở những nhiệt độ này. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng phương pháp phát hiện phù hợp như trực quan hóa UV-Vis, sắc ký lớp mỏng (TLC) và/hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao. Tại thời điểm không phát hiện thêm sản phẩm, phản ứng được xử lý để cho phép cách ly sản phẩm. Thông thường, xử lý hỗn hợp phản ứng để cô lập hợp chất theo công thức 1 bao gồm nhưng không giới hạn trong việc loại bỏ dung môi phản ứng trong điều kiện áp suất giảm trong khoảng từ 20 đến 55°C, sau đó là quá trình chiết (ví dụ hòa tan hỗn hợp phản ứng thô trong dung môi hữu cơ và

rửa bằng dung dịch đệm để loại bỏ tạp chất) để cô lập sản phẩm thô và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký flash trên silic dioxit gel hoặc kết tinh bằng dung môi hoặc hệ dung môi hỗn hợp để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 1.

Khi hợp chất này được điều chế, nó thường được bao gồm ở mức 0,01 đến 5%, ưu tiên là ở mức 0,1 đến 3 ưu tiên hơn là 0,1 đến 2% tính theo trọng lượng của chế phẩm chăm sóc cá nhân.

Chế phẩm của sáng chế có thể được điều chế sao cho phù hợp để sử dụng như một sản phẩm chăm sóc răng miệng hoặc sản phẩm chăm sóc da, da đầu hoặc tóc. Sản phẩm có thể được phân phối dưới dạng rắn, mềm, lỏng, nhũ tương, vi nhũ tương, kem lỏng, kem, gel hoặc bình xịt.

Chăm sóc răng miệng

Khi chế phẩm chăm sóc cá nhân được dùng cho chăm sóc răng miệng, nó bao gồm thành phần cơ bản được chấp nhận trong hóa mỹ phẩm, có thể là chất mài mòn, chất làm đặc, chất làm ẩm hoặc chất hoạt động bề mặt dùng được trong miệng. Sản phẩm có thể được cấp phối dưới dạng thuốc mỡ, gel, kem đánh răng hoặc nước súc miệng.

Các chế phẩm chăm sóc răng miệng ưu tiên là chứa chất mài mòn. Gel thường chứa silic dioxit, trong khi các loại kem đục thường chứa chất mài mòn có gốc canxi, đặc biệt là đá phấn.

Các chế phẩm kem đánh răng được ưu tiên có chất mài mòn có gốc canxi từ 5 đến 60 % trọng lượng. Trong các chế phẩm được ưu tiên hơn, từ 30 đến 60% trọng lượng và ưu tiên nữa là từ 35 đến 55% trọng lượng. Các chế phẩm tối ưu là có chất mài mòn có gốc canxi từ 40 đến 55% trọng lượng.

Chất mài mòn được ưu tiên là phân tự nhiên (FGNC), là dạng phân. Nó thu được từ đá vôi hoặc đá cẩm thạch. FGNC cũng có thể được biến đổi về mặt hóa học hoặc thể chất bằng cách phủ trong quá trình nghiền hoặc sau khi nghiền bằng xử lý nhiệt. Chất liệu phủ thông thường bao gồm ma-giê stearat và oleat. Hình thái của FGNC cũng có thể được biến đổi trong quá trình nghiền bằng cách

sử dụng các kỹ thuật nghiền khác nhau ví dụ, nghiền bi, nghiền bột kiểu khô hoặc nghiền khí nén dạng xoắn.

FGNC có thể được sử dụng làm chất mài mòn gốc canxi. Tuy nhiên, FGNC cũng có thể được sử dụng với các chất mài mòn gốc canxi khác để cân bằng độ mài mòn. Thông thường kích thước hạt phần là từ 1 đến 60 μ m, và kích thước được ưu tiên nằm trong khoảng từ 1 đến 15 μ m.

Các chất mài mòn có gốc canxi được ưu tiên khác bao gồm dicalcium phosphat (DCP), canxi pyrophosphat và canxi cacbonat kết tủa (PCC), ưu tiên là được bao gồm ở mức 25 đến 55% trọng lượng, ưu tiên hơn là 35 đến 50% trọng lượng.

Khi sử dụng kết hợp các chất mài mòn gốc canxi, được ưu tiên là FGNC nằm trong khoảng từ 35 đến 100%, ưu tiên hơn là từ 75 đến 100% và đặc biệt là từ 95 đến 100% tổng lượng chất mài mòn gốc canxi. Trong những trường hợp như vậy, ưu tiên hơn cả là PCC.

Các chất mài mòn khác cũng có thể được sử dụng tùy thuộc vào mức độ mài mòn mong muốn. Chúng bao gồm các chất đánh bóng mài mòn tổng hợp như silic kết tủa vô định hình và gel silic. Các chất mài mòn khác bao gồm các chất như ma-giê cacbonat, natri metaphosphat, kali metaphosphat, zirconi silicat, kali metaphosphat, ma-giê orthophosphat, tricanxi phosphat, ma-giê orthophosphat, trima-giê phosphat, nhôm silicat, zirconi silicat và đá trân châu.

Trong phương án được ưu tiên, chế phẩm bao gồm chất làm đặc. Các chất làm đặc có thể được sử dụng trong sáng chế này bao gồm natri carboxymetyl xenluloza (SCMC), hydroxyl etyl xenluloza, metyl xenluloza, etyl xenluloza, gôm tragacanth, gôm arabic, gôm karaya, xanthan gôm, natri alginat, carrageenan gôm, tinh bột, tinh bột biến tính, chất làm đặc có gốc silic dioxit bao gồm silic dioxit aerogel, ma-giê nhôm silicat (ví dụ, Veegôm®), Cacbome (acrylat liên kết ngang) và hỗn hợp của chúng.

Thông thường, silic dioxit dày, natri carboxymetyl xenluloza và/hoặc Cacbome là/là chất làm đặc được ưu tiên sử dụng trong chế phẩm của sáng chế. Khi Cacbome được sử dụng, những chất có trọng lượng phân tử trung bình ít

nhất là 700000 được mong muốn, và ưu tiên là những chất có trọng lượng phân tử ít nhất là 1200000 và ưu tiên hơn là những chất có trọng lượng phân tử ít nhất khoảng 2500000 được mong muốn. Hỗn hợp Cacbomer cũng có thể được sử dụng trong tài liệu này.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, Cacbome là Synthalen PNC, Synthalen KP hoặc hợp chất của chúng. Chất đã được mô tả là axit polyacrylic liên kết chéo có trọng lượng phân tử lớn và được xác định bằng số CAS 9063-87-0. Những loại chất liệu này có sẵn trên thị trường từ các nhà cung cấp như Sigma.

Theo một phương án khác được đặc biệt ưu tiên, natri cacboxymetyl xenluloza (SCMC) được sử dụng là SCMC 9H. Chất đã được mô tả là muối natri của dẫn xuất xenluloza với các nhóm cacboxymetyl gắn với các nhóm hydroxy của các cấu trúc monome glucopyranoza và được xác định bằng số CAS 9004-32-4. Chất tương tự có sẵn từ các nhà cung cấp như Alfa Chem.

Chất làm đặc silic dioxit được đặc biệt ưu tiên sử dụng trong kem đánh răng dạng gel.

Kem đánh răng dạng gel thường chứa silic dioxit dày tới 8,5% trọng lượng trong khi kem đánh răng mờ đục thường chứa silic dioxit dày 3 đến 4% trọng lượng.

Khi có mặt, chất làm đặc silic dioxit được ưu tiên bao gồm loạt sản phẩm AEROSILT từ Degussa hoặc loạt sản phẩm CAB-O-SIL từ Cabot Corporation, các gel silic dioxit như loạt sản phẩm SYLODENT hoặc SYLOX từ WRGrace & Co hoặc silic dioxit kết tủa như ZEOTHIX 265 từ J. M. Huber Corporation. Chất làm đặc silic dioxit hữu ích cũng bao gồm các silic dioxit ZEODENT 165, ZEODENT 163 và/hoặc 167 và ZEOFREE 153, 177 và/hoặc 265, tất cả đều có sẵn từ JM Huber Corporation. Các chất làm đặc silic dioxit được ưu tiên khác bao gồm MFIL, MFIL-P (From Madhu Silic dioxit, India), SIDENT 22 Sand AEROSIL 200 (Ex. Evonik Industries), chất làm đặc silic dioxit SYLODENT và PERKASIL từ WR Grace & Company và Tixosil 43 và 331 từ Rhodia, silic

dioxit pyrogen dạng bột tổng hợp ví dụ như 25 loại được bán dưới tên nhãn hiệu SYLOID 244, SYLOID 266 và AEROSIL D-200.

Chất làm đặc, khi có mặt, ưu tiên là chiếm từ 0,01 đến khoảng 10%, ưu tiên hơn là từ 0,1 đến 9%, và ưu tiên hơn cả là, từ 1,5 đến 8% tính theo trọng lượng của chế phẩm.

Các chất giữ ẩm thích hợp được ưu tiên sử dụng trong chế phẩm chăm sóc răng miệng của sáng chế này và bao gồm, ví dụ như, glyxerin, sorbitol, propylen glycol, dipropylen glycol, diglyxerol, triaxetin, dầu khoáng, polyetylen glycol (ưu tiên hơn là, PEG-400), ankan diol như butan diol và hexandiol, etanol, pentylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng. Glyxerin, polyetylen glycol, sorbitol hoặc các hỗn hợp của chúng là các chất giữ ẩm được ưu tiên.

Chất giữ ẩm có thể có mặt trong khoảng từ 10 đến 90% tính theo trọng lượng chế phẩm chăm sóc răng miệng. Ưu tiên là, chất giữ ẩm chiếm từ 25 đến 80%, và ưu tiên hơn là từ 45 đến 70% tính theo trọng lượng chế phẩm, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm và bao gồm tất cả các phạm vi trong đó.

Ưu tiên là, chế phẩm chăm sóc răng miệng chứa chất hoạt động bề mặt. Ưu tiên là, chế phẩm này chứa chất hoạt động bề mặt ít nhất 0,01% trọng lượng chế phẩm, ưu tiên hơn là ít nhất 0,1% và ưu tiên hơn cả là từ 0,5 đến 7%. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp chứa các chất hoạt động bề mặt anion, như muối natri, ma-giê, amoni hoặc muối etanolamin của ankyl sulfat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (ví dụ natri lauryl sulfat), ankyl sulphosuccinat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (ví dụ dioctyl natri sulphosuccinat), ankyl sulphosuccinat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (chẳng hạn như natri lauryl sulphosuccinat), ankyl sarcosinat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (chẳng hạn như natri lauryl sarcosinat), ankyl phosphat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon (có thể tùy chọn bao gồm lên đến 10 đơn vị etylen oxit và/hoặc propylen oxit) và monoglyxerit sulfat. Ưu tiên hơn là, chất hoạt động bề mặt là chất hoạt động bề mặt anion. Các chất hoạt hóa âm được ưu tiên là natri lauryl sulfat và/hoặc natri dodecylbenzen sulfonat. Ưu tiên hơn cả là chất hoạt động bề mặt là natri lauryl sulfat.

Các chất hoạt động bề mặt phù hợp khác bao gồm các chất hoạt động bề mặt không ion, chẳng hạn như các este polyetoxylat axit béo sorbitan, axit béo etoxyl hóa, este của polyetylen glycol, etoxylat của monoglyxerit axit béo và diglyxerit, và các polyme khối etylen oxit/propylen oxit. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp khác bao gồm chất hoạt động bề mặt lưỡng cực, chẳng hạn như betain hoặc sunphobetain. Hỗn hợp của chất bất kỳ được mô tả ở trên cũng có thể được sử dụng. Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên nhất là kim loại kiềm ankyl sulfat hoặc betain.

Nước có thể ưu tiên là được bao gồm từ 5 đến 95%, đặc biệt là 10 đến 75%, và đặc biệt hơn nữa là từ 10 đến 60%, thậm chí ưu tiên hơn nữa là 10 đến 45% tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Khi chế phẩm chăm sóc răng miệng của sáng chế này là kem đánh răng hoặc gel, các dạng tương tự thường có độ nhớt từ khoảng 30000 đến 180000 centipoise, và ưu tiên là từ 60000 đến 170000 centipoise, và ưu tiên hơn cả là từ 65000 đến 165000 centipoise.

Chế phẩm chăm sóc răng miệng của sáng chế này có thể chứa nhiều thành phần khác phổ biến trong lĩnh vực để cải thiện các đặc tính vật lý và hiệu năng. Các thành phần này bao gồm các chất kháng khuẩn, các chất chống viêm, các chất chống sâu răng, chất đệm mảng bám, hợp chất florua, vitamin, chiết xuất từ thực vật, các chất chống oxy hóa, các chất chống sỏi, các phân tử sinh học, các chất tạo hương, các chất có protein, chất bảo quản, các chất khử mùi, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo ngọt, chất mài mòn dạng hạt, các hợp chất polyme, chất đệm và muối để làm vật đệm cho độ pH và độ mạnh ion của các chế phẩm và các hỗn hợp của chúng. Các thành phần này thường và nhìn chung chiếm 20% tính theo trọng lượng của chế phẩm, và ưu tiên là từ 0,0 đến 15% tính theo trọng lượng, và ưu tiên hơn cả là từ 0,01 đến 12% tính theo trọng lượng chế phẩm, bao gồm tất cả các khoảng trong đó.

Chăm sóc tóc

Theo khía cạnh ưu tiên của sáng chế, chế phẩm có thể được sử dụng để chăm sóc tóc. Nó đặc biệt hữu ích để ngăn ngừa hoặc giảm bớt các triệu chứng

của gàu. Môi trường tạo điều kiện cấp phối chế phẩm chăm sóc tóc là dầu gội đầu. Chế phẩm của sáng chế, đặc biệt là dầu gội được pha chế với chất hoạt động bề mặt anion, ví dụ như chất hoạt động bề mặt ankyl sulfat và/hoặc ankyl sulfat được etoxylat hóa. Các chất hoạt động bề mặt anion ưu tiên là có mặt ở mức từ 1 đến 20%, ưu tiên là 2 đến 16%, ưu tiên hơn nữa là từ 3 đến 16% trọng lượng của chế phẩm. Các loại ankyl sulfat được ưu tiên là ankyl sulfat có từ 8 đến 18 nguyên tử cacbon, ưu tiên hơn nữa là ankyl sulfat có từ 12 đến 18 nguyên tử cacbon, ưu tiên là ở dạng muối có cation hòa tan như natri, kali, amoni hoặc amoni thay thế.

Các sulfat ankyl ete được ưu tiên là loại có công thức:

$$RO(CH_2CH_2O)_nSO_3M;$$

trong đó R là ankyl hoặc ankenyl có từ 8 đến 18 (ưu tiên là 12 đến 18) nguyên tử cacbon; n là số có giá trị trung bình lớn hơn ít nhất 0,5, ưu tiên là ở giữa 1 và 3, ưu tiên hơn là giữa 2 và 3; và M là một cation hòa tan như natri, kali, amoni hoặc amoni thay thế. Ví dụ là natri lauryl ete sulfat (SLES).

Chất hoạt động bề mặt anion ankyl sulfat được etoxylat hóa ưu tiên là natri lauryl ete sulfat (SLES). SLES có mức độ ethoxyl hóa trung bình từ 0,5 đến 3, ưu tiên là 1 đến 3 được đặc biệt ưu tiên.

Các chế phẩm dầu gội theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt làm sạch anion được chấp nhận về mặt thẩm mỹ và phù hợp cho việc bôi lên tóc.

Chế phẩm của sáng chế ưu tiên là bao gồm thêm chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, ưu tiên là chất hoạt động bề mặt betain, ưu tiên là chất hoạt động bề mặt ankyl amidopropyl betain, ví dụ cocamidopropyl betain. Trong phương án được ưu tiên, chế phẩm bao gồm từ 0,1 đến 10% trọng lượng, ưu tiên là từ 0,5 đến 8% trọng lượng, ưu tiên hơn là từ 1 đến 5% trọng lượng chất hoạt động bề mặt betain.

Để tăng cường sự lắng đọng của các hoạt chất từ các chế phẩm của sáng chế, đặc biệt là dầu gội, các polyme dạng cation thường được thêm vào. Trong sáng chế này cũng vậy, ưu tiên là chế phẩm được thêm vào từ 0,01 đến 2,0%

polyme dạng cation. Các polyme cation được ưu tiên là guar hydroxypropyl trimonium clorua. Guar polyme chủ yếu chứa chuỗi polyme galactomannan. Polyme này có sẵn ở các trọng lượng phân tử khác nhau và mức độ thay thế cation tùy thuộc vào lượng guar đã được thủy phân và cation hóa. Polyme cation ưu tiên là có mặt trong khoảng từ 0,04 đến 0,5%, ưu tiên hơn là 0,08 đến 0,25% tính theo trọng lượng của chế phẩm.

Khi lợi ích dưỡng được cấp phối qua chế phẩm của sáng chế, chế phẩm được gọi là dầu xả dưỡng tóc. Thông thường, các chất xả dưỡng phổ biến nhất được sử dụng trong các chế phẩm chăm sóc tóc là các chất nhờn không tan trong nước như dầu khoáng, các loại dầu tự nhiên như triglycerit và silicon polyme. Lợi ích xả dưỡng đạt được nhờ vật liệu nhờn được lắng đọng trên tóc dẫn đến sự hình thành của màng phủ, giúp tóc dễ chải hơn khi ướt và dễ quản lý hơn khi khô. Chất xả dưỡng đặc biệt hữu ích là hợp chất silicon, ưu tiên là hợp chất silicon không bay hơi. Các chế phẩm có lợi trong tài liệu này có thể bao gồm một hoặc nhiều silicon. Các silicon là chất xả dưỡng được tìm thấy ở dạng hạt phân tán hoặc lơ lửng. Họ dự định ký gửi vào tóc còn lại sau khi xả tóc bằng nước. Dầu silicon thích hợp có thể bao gồm siloxan polyalkyl, siloxan polyaryl, siloxan polyalkylaryl, copolyme polyete siloxan và hỗn hợp của chúng. các amino silicon thường được pha chế với các chế phẩm dầu gội. Các silicon có chức năng amin chứa ít nhất một amin bậc một, amin bậc hai, amin bậc ba hoặc nhóm amoni bậc bốn. Gôm silicon trọng lượng phân tử cao cũng có thể được sử dụng. Một loại hữu ích khác là các chất đàn hồi silicon liên kết ngang như Dimethicon/Vinyl/Dimethicon Crosspolyme (ví dụ: Dow Corning 9040 và 9041).

Lượng silicon trong các chế phẩm có mặt có thể dao động từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% trọng lượng, ưu tiên là từ khoảng 0,1 đến khoảng 8%, ưu tiên hơn là từ khoảng 0,3 đến khoảng 5% tính theo trọng lượng của các chế phẩm chăm sóc tóc.

Độ pH của chế phẩm ưu tiên là bằng hoặc cao hơn 4,0, ưu tiên hơn là trong khoảng từ 5,0 đến 7,0.

Chế phẩm xả dưỡng tóc thường bao gồm các chất hoạt động bề mặt xả dưỡng được chọn từ các chất hoạt động bề mặt cation, được sử dụng đơn lẻ hoặc trong phụ gia. Chất hoạt động bề mặt cation thích hợp để sử dụng trong chế phẩm xả dưỡng theo sáng chế bao gồm clorua xetyltrimetylamoni, behenyltrimetylamoni clorua, clorua xetylpyridini, tetrametylamoni clorua, tetraethylammoni clorua, octyltrimetylamoni clorua, clorua dodecyltrimetylamoni, hexadecyltrimetylamoni clorua, octyldimetylbenzylamoni clorua, decyldimetylbenzylamoni clorua, stearyldimetylbenzylamoni clorua, didodecyldimetylamoni clorua, dioctadecyldimetylamoni clorua, tallowtrimetylamoni clorua, mỡ động vật dimetyl amoni clorua được dihydrogenat hóa (ví dụ Arquad 2HT/75 từ Akzo Nobel), cocotrimetylamoni clorua, PEG-2-oleamoni clorua. Các chất hoạt động bề mặt cation phù hợp hơn bao gồm các vật liệu có chỉ định CTFA Qu Parentium-5, Qu Parentium-31 và Qu Parentium-18. Hỗn hợp của bất kỳ vật liệu nói trên cũng có thể phù hợp. Một chất hoạt động bề mặt cation đặc biệt hữu ích để sử dụng trong dưỡng theo sáng chế là xetyltrimetylamoni clorua, có sẵn trên thị trường, ví dụ như GENAMIN CTAC, ex Hoechst Celan. Chất hoạt động bề mặt cation đặc biệt hữu ích khác để sử dụng trong dưỡng theo sáng chế là Behenyltrimetylamoni clorua, có sẵn trên thị trường, ví dụ như GENAMIN KDMP, ví dụ Clariant. Chất hoạt động bề mặt cation được ưu tiên khác là stearamidopropyl dimetylamin.

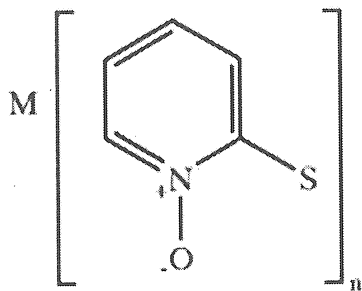
Các chất hoạt động bề mặt cation được ưu tiên nhất để sử dụng trong chế phẩm là stearamidopropyl dimetylamin, Behentrimoni clorua hoặc stearyl trimetyl amoni clorua. Trong dầu xả dưỡng tóc của sáng chế, mức độ của chất hoạt động bề mặt cation thường sẽ dao động từ 0,1% đến 5%, ưu tiên là 0,5 đến 2,5% tính theo trọng lượng của chế phẩm.

Các chế phẩm xả dưỡng tóc của sáng chế ưu tiên cũng có thể chứa rượu béo. Việc sử dụng kết hợp rượu béo và chất hoạt động bề mặt cation trong các chế phẩm xả dưỡng được cho là đặc biệt thuận lợi, bởi vì điều này dẫn đến sự hình thành pha phân lớp, trong đó chất hoạt động bề mặt cation bị phân tán.

Rượu béo đại diện bao gồm từ 8 đến 22 nguyên tử cacbon, ưu tiên hơn là từ 16 đến 22. Các rượu béo thường là các hợp chất có chứa các nhóm ankyll chuỗi thẳng. Ví dụ về rượu béo thích hợp bao gồm rượu xetyl, rượu stearyl và hỗn hợp của chúng. Việc sử dụng các vật liệu này cũng thuận lợi ở chỗ chúng góp phần vào các tính chất dưỡng tổng thể của các chế phẩm của sáng chế.

Mức độ rượu béo trong dầu xả của sáng chế thường sẽ dao động từ 0,5 đến 10%, ưu tiên là từ 0,1% đến 8%, ưu tiên hơn là từ 0,2% đến 7%, ưu tiên hơn cả là từ 0,3% đến 6% tính theo trọng lượng của chế phẩm. Tỷ lệ trọng lượng của chất hoạt động bề mặt cation với rượu béo là phù hợp từ 1:1 đến 1:10, ưu tiên hơn là từ 1:1,5 đến 1:8, tối ưu là từ 1:2 đến 1:5.

Các chế phẩm chăm sóc tóc cho dù được cung cấp dưới dạng dầu gội hoặc dầu xả thường chứa chất chống gàu. Chất chống gàu được ưa thích nhất để sử dụng trong composon của sáng chế là một chất chống gàu có gốc kẽm ưu tiên là kẽm pyrithion. Kẽm pyrithion thuộc nhóm pyrithion kim loại không hòa tan có thể được biểu diễn theo công thức chung sau:



trong đó M là ion kim loại đa trị và n tương ứng với hóa trị của M. Trong sáng chế M tương ứng với Kẽm và n có giá trị là 2.

Kẽm pyrithion có thể có bất kỳ dạng hạt nào phù hợp để sử dụng trong chế phẩm để bôi thoa tại chỗ. Ví dụ, kẽm pyrithion có thể ở dạng các hạt vô định hình hoặc tinh thể có phạm vi kích thước hạt khác nhau. Ví dụ, kẽm pyrithion có thể ở dạng các hạt có phân bố kích thước trong đó ít nhất khoảng 90% các hạt có kích thước lên tới 100 micron, ưu tiên hơn là lên tới 50 micron, thậm chí ưu tiên hơn nữa là lên đến 10 micron, ưu tiên hơn cả là 5 micron hoặc ít hơn.

Các phương pháp khác nhau để sản xuất các hạt pyrithion kim loại mịn được mô tả, ví dụ, trong EP-A-0 173 259. Các phương pháp thích hợp để xác

định kích thước hạt được mô tả trong tài liệu đó. Pyrithion kim loại không hòa tan có thể được tạo thành từ một dạng hạt hoặc hai hoặc nhiều dạng hạt khác nhau.

Các dạng hạt thích hợp khác cho kẽm pyrithion bao gồm tiểu cầu và các hạt hình kim. Tiểu cầu của kẽm pyrithion được mô tả trong EP-A-0034385, các nội dung trong đó được đính kèm trong phần tài liệu tham khảo. Các hạt hình kim ưu tiên là theo kiểu được mô tả trong W099/66886, các nội dung trong đó được đính kèm trong phần tài liệu tham khảo. Đối với các hạt hình kim ưu tiên là ít nhất 50% số lượng các hạt là hạt hình kim có chiều dài từ 1µm và 50µm.

Lượng pyrithion kim loại được tích hợp vào các chế phẩm có thể phụ thuộc vào loại chế phẩm và tính chất chính xác của vật liệu được sử dụng. Lượng pyrithion được ưu tiên là từ khoảng 0,01% đến khoảng 1,5% tính theo trọng lượng của toàn bộ chế phẩm, ưu tiên hơn là từ khoảng 0,05% đến khoảng 1,5% tính theo trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế đặc biệt là cho dầu gội chống gàu ưu tiên là bao gồm hợp chất kẽm. Sự có mặt của hợp chất kẽm bổ sung trong chế phẩm được cho là cải thiện hiệu quả chống gàu của tác nhân chống gàu có gốc kẽm. Các hợp chất kẽm thích hợp là kẽm oxit, kẽm xitrat, kẽm malonat, kẽm cacbonat hoặc kết hợp của chúng. Hợp chất kẽm ưu tiên là có mặt từ 0,1 đến 3%, ưu tiên hơn là 0,1 đến 1,5% tính theo trọng lượng của chế phẩm.

Chế phẩm dầu gội theo sáng chế ưu tiên là bao gồm một loại thuốc diệt nấm conazol. Ưu tiên là thuốc diệt nấm conazol được chọn ở dạng ketoconazol, leo núi hoặc hỗn hợp của chúng. Thuốc diệt nấm azol ưu tiên là được bao gồm trong 0,01 đến 2%, ưu tiên hơn là 0,025 đến 0,75% tính theo trọng lượng của chế phẩm. Sự có mặt của thuốc diệt nấm conazol được cho là cải thiện sự lắng đọng của kẽm pyrithion.

Chăm sóc da

Chế phẩm của sáng chế có thể được sử dụng để chăm sóc da. Các thành phần cơ bản được chấp nhận trong hóa mỹ phẩm trong các trường hợp như vậy có thể là vật liệu lỏng hoặc rắn. Thông thường thành phần cơ bản có mặt từ 10

đến 99,9%, ưu tiên hơn là từ 20 đến 95%, ưu tiên hơn cả là từ 40 đến 85% tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm bao gồm tất cả các phạm vi nằm trong đó. Điều đặc biệt ưu tiên là chất mang được chấp nhận trong hóa mỹ phẩm bao gồm nước. Nước ưu tiên là được dùng với lượng từ 30 đến 90%, ưu tiên hơn là từ 30 đến 85%, ưu tiên hơn cả là từ 30 đến 80% tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm chống nắng. Bên cạnh nước, các loại chất vận chuyển phù hợp bao gồm các silicon, rượu polyhydric, hydrocacbon, triglyxerit và bột đặc.

Chế phẩm chăm sóc da của sáng chế có thể ở bất kỳ dạng nào bao gồm toner, kem dưỡng da, kem, kem mút, tẩy tế bào chết, serum hoặc gel phù hợp cho việc bôi lên da. Chế phẩm có thể là một sản phẩm bôi thoa lưu lại như kem dưỡng da, kem, chất chống mờ hời, chất khử mùi, son môi, kem nền, mascara, kem chống nắng và kem chống nắng hoặc sản phẩm rửa sạch như sữa tắm và thanh vệ sinh. Các chế phẩm được ưu tiên là kem dưỡng da hoặc kem.

Chế phẩm có thể chứa một loại dầu làm mềm hoạt động như một chất đồng dung môi. Dầu emollient phù hợp bao gồm, ví dụ, este của rượu thơm ankoxylat với axit cacboxylic béo, các este của polyglycol hoặc diol với axit cacboxylic béo như caprylic/triglyxerit capric, este của rượu béo và axit béo, hàm ankoxylat rượu benzyl và hỗn hợp của chúng. Ưu tiên dầu làm mềm là triglyxerit capbest/capric.

Thông thường, các chế phẩm như vậy bao gồm đồng dung môi với lượng từ 0,01 đến 10%, ưu tiên hơn là từ 0,1 đến 8%, ưu tiên hơn cả là từ 1 đến 6%, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm chống nắng và bao gồm tất cả các phạm vi nằm trong đó.

Chế phẩm có thể bao gồm thêm các tác nhân chống nắng như tác nhân chống nắng vô cơ. Ví dụ, kẽm oxit, titan dioxit, oxit sắt, silic dioxit như silic dioxit khối (Silic dioxit K200). Lượng tác nhân chống nắng như vậy ưu tiên là được kết hợp từ 0,1 đến 5% tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm chống nắng.

Chế phẩm của sáng chế có thể bao gồm một tác nhân chống nắng UV-A được chọn từ nhóm gồm có dẫn xuất dibenzoylmetan, dẫn xuất triazin, dẫn xuất

của benzophenon và hỗn hợp của chúng. Trong phương án được ưu tiên, tác nhân chống nắng UV-A bao gồm/là dẫn xuất dibenzoylmetan, ví dụ, butyl metoxydibenzoylmetan (được bán dưới tên thương mại Parsol 1789).

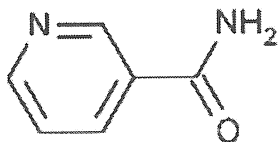
Thông thường, chế phẩm chống nắng của sáng chế chứa tác nhân chống nắng UV-A với lượng từ 0,1 đến 15% trọng lượng, ưu tiên hơn là từ 0,1 đến 10%, ưu tiên hơn cả là từ 1 đến 5%, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm và bao gồm tất cả các phạm vi nằm trong đó.

Chế phẩm của sáng chế cũng có thể chứa tác nhân chống nắng UV-B. Tác nhân chống nắng UV-B thích hợp của sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm một loại thuốc benzophenon, anthranilat, salicylat, xinnamat, camphor, benzyliciden malonat, triazon và các dẫn xuất của chúng. Trong phương án được ưu tiên, tác nhân chống nắng UV-B bao gồm/là một dẫn xuất xinnamat, ví dụ, etylhexyl metoxyxinnamat (được bán dưới tên thương mại Parsol MCX).

Thông thường, chế phẩm chứa từ 0,1 đến 20% trọng lượng của tác nhân chống nắng UV-B, ưu tiên hơn là từ 0,5 đến 18%, ưu tiên hơn cả là từ 1 đến 15%, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm và bao gồm tất cả các phạm vi nằm trong đó.

Tác nhân làm sáng da cũng có thể được tích hợp vào chế phẩm của sáng chế.

Hoạt động làm sáng da được ưu tiên nhất là hợp chất Vitamin B3. Hợp chất vitamin B3 có thể là nicacin, axit nicotinic hoặc niacinamit, ưu tiên là niacinamit. Niacinamit có cấu trúc được đưa ra dưới đây:



Niacinamit ưu tiên là có mặt trong 0,01 đến 5%, ưu tiên hơn là 0,1 đến 3% trọng lượng của chế phẩm. Các tác nhân làm sáng da thích hợp khác ngoài Vitamin B3 và các dẫn xuất của nó là axit kojic, arbutin, axit tranexamic, chiết

xuất nhau thai, axit ascorbic và các dẫn xuất của nó (ví dụ như ma-giê ascorbyl phosphat, natri ascorbyl phosphat, ascorbyl glucosit, ascorbyl glucosit, Lactat, axit azelaic, este xitrat, axit ellagic, axit glycolic, chiết xuất trà xanh, hydroquinon, chiết xuất chanh, axit linoleic, các vitamin như vitamin B6, vitamin B12, vitamin C, vitamin A, axit dicarboxylic, dẫn xuất resorcinol, axit hydroxycarlic axit lactic và muối của chúng (ví dụ natri lactat) hoặc hỗn hợp của chúng. Thông thường, tác nhân làm sáng da có mặt từ 0,1 đến 10%, ưu tiên hơn là từ 0,2 đến 5%, ưu tiên hơn cả là từ 0,3 đến 3% tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm bao gồm tất cả các phạm vi nằm trong đó.

Nhóm các chế phẩm chăm sóc da đặc trưng là những thứ được gọi là các chế phẩm khử mùi. Chúng có thể được dùng theo dạng mỹ phẩm và tại chỗ trên da, nói rộng ra, bằng một trong hai phương pháp. Người tiêu dùng khác nhau thích phương pháp này hay phương pháp khác. Trong một phương pháp, đôi khi được gọi là phương pháp tiếp xúc, một chế phẩm được bôi quét trên bề mặt da, đọng lại một chút trên da khi nó quét qua. Trong phương pháp thứ hai, đôi khi được gọi là phương pháp không tiếp xúc, chế phẩm được phun từ một dụng cụ cấp phối giữ gần da, thường ở vùng 10 đến 20cm. Việc phun có thể được phát triển bằng các phương tiện cơ học tạo ra áp lực lên chế phẩm chứa trong dụng cụ cấp phối, chẳng hạn như máy bơm hoặc một sidewall có thể bóp được hoặc bằng áp suất được tạo ra bên trong phát sinh từ một chút chất bay hơi nhiên liệu hóa lỏng, dụng cụ cấp phối phối thường được gọi là bình xịt.

Nói chung, có hai loại chế phẩm tiếp xúc, một trong số đó là chất lỏng và thường được áp dụng bằng dụng cụ cấp phối lăn khử mùi hoặc có thể được thấm vào hoặc lên một khăn lau, và loại thứ hai hoạt chất mong muốn được phân phối trong chất lỏng mang một giai đoạn liên tục đã được gelling. Trong một biến thể, chất lỏng mang bao gồm một dung môi cho hoạt chất mong muốn và trong biến thể thứ hai, hoạt chất vẫn là một chất rắn dạng hạt lơ lửng trong dầu, thường là hỗn hợp các loại dầu.

Chế phẩm dạng que hay mềm

Nhiều vật liệu khác nhau đã được đề xuất là chất tạo gel cho pha dầu tiếp theo, bao gồm sáp, chất tạo gel phân tử nhỏ và polyme, mỗi loại đều có ưu điểm của chúng và trong số đó, một trong nhóm chất tạo gel phổ biến nhất là sáp, ít nhất là do chúng có sẵn và dễ dàng chế biến, bao gồm chất tạo gel sáp rượu béo tuyến tính nói riêng. Chế phẩm khử mùi dạng keo được thoa bôi tại chỗ trên da bằng cách bôi quét qua bề mặt da, để đọng lại trên da một lớp màng mỏng.

Bản chất của lớp màng phụ thuộc ở một mức độ đáng kể vào chất tạo gel được sử dụng. Mặc dù rượu béo sáp đã được sử dụng làm chất keo trong nhiều năm và có hiệu quả cho mục tiêu tạo gel, sản phẩm tạo ra là khá kém hiệu quả trong việc cải thiện vẻ ngoài trực quan của da và đặc biệt là da nứt, nơi mà chế phẩm đã được áp dụng. Vấn đề này đã được giải quyết bằng cách cho vào các vật liệu cải tiến, ví dụ, chất làm ẩm di hoặc polyhydric và/hoặc dầu triglycerit.

Lăn khử mùi/mỹ phẩm

Các chế phẩm lỏng thích hợp với dụng cụ lăn khử mùi/mỹ phẩm có thể được chia thành hai loại, đó là các chất có hoạt tính lơ lửng trong chất vận chuyển kỵ nước, chẳng hạn như silicon dễ bay hơi và chất hoạt tính được hòa tan trong chất mang dạng lỏng. Loại thứ hai đã được chứng minh là phổ biến hơn. Có hai loại chất mang dạng lỏng hòa tan chủ yếu, đó là các chất vận chuyển mà chủ yếu là cồn, có nghĩa là phần lớn hơn của chất mang dạng lỏng hòa tan bao gồm etanol và loại thứ hai trong đó chất mang dạng lỏng chủ yếu là nước. Loại thứ nhất trước đây rất phổ biến vì etanol là một loại thuốc diệt khuẩn nhẹ theo đúng nghĩa của nó, nhưng hiện nay không được ưa dùng do nó gây xót, đặc biệt là nếu bề mặt mà chế phẩm được bôi vào bị thương tổn hay bị cứa, như có thể dễ dàng phát sinh trong khi cạo râu hoặc các hoạt động tẩy lông khác.

Loại công thức thứ hai thay thế cho công thức cồn bao gồm sự phân tán các thành phần không hòa tan trong nước hoặc tan rất kém trong dung dịch nước của hoạt chất. Ở đây, các chế phẩm như vậy sẽ được gọi là nhũ tương. Lăn nhũ tương thường bao gồm một hoặc nhiều chất nhũ hóa để duy trì sự phân phối các thành phần hòa tan trong nước.

Chế phẩm bình xịt

Các chế phẩm khử mùi có thể được cấp phối qua bình xịt bao gồm thêm chất đẩy ngoài các thành phần khác được mô tả trong tài liệu này. Thông thường, chất đẩy được sử dụng theo tỷ lệ trọng lượng với thành phần theo công thức cơ bản từ 95:5 đến 5:95. Tùy thuộc vào chất đẩy, trong các chế phẩm bình xịt như vậy, tỷ lệ giữa chất đẩy với thành phần theo công thức cơ bản thường ít nhất là 20:80, nhìn chung ít nhất là 30:70, đặc biệt ít nhất là 40:60, và trong nhiều công thức, tỷ lệ trọng lượng là từ 90:10 đến 50:50. Phạm vi tỷ lệ từ 70:30 đến 90:10 đôi khi được ưu tiên.

Các chất đẩy ở đây thường phù hợp với một trong ba nhóm; i) khí có điểm sôi thấp được hóa lỏng bằng cách nén, ii) ete dễ bay hơi và iii) khí không oxy hóa được nén.

Nhóm i) có ưu điểm là một loại vật liệu có điểm sôi thấp, có đặc trưng là sôi ở dưới -5°C , và thường là dưới -15°C , và đặc biệt vật liệu là ankan và/hoặc hydrocacbon halogen. Nhóm chất đẩy này thường được hóa lỏng ở áp suất trong bình đựng khí dung và bay hơi để tạo ra áp suất để đẩy chế phẩm ra khỏi bình. Ví dụ về các ankan phù hợp bao gồm đặc biệt là propan, butan hoặc isobuten. Nhóm chất đẩy thứ hai bao gồm ete rất dễ bay hơi trong đó loại ete được sử dụng rộng rãi nhất là dimetyl ete. Chất đẩy này có ưu điểm là có thể sử dụng ở tỷ lệ trọng lượng tương đối thấp so với thành phần theo công thức cơ bản, ví dụ như thấp đến 5:95. Nó cũng có thể được sử dụng trong hỗn hợp với khí ankan có thể nén/hóa lỏng. Nhóm chất đẩy thứ ba bao gồm các khí không oxy hóa được nén, và đặc biệt là cacbon dioxit hoặc nitơ. Khí trơ như neon là một sự thay thế về mặt lý thuyết.

Các chế phẩm chăm sóc da cũng có thể bao gồm các thành phần khác phổ biến trong lĩnh vực để tăng cường tính chất và hiệu suất vật lý. Thành phần thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở chất làm ẩm, chất làm đặc, chất làm mờ, chất kết dính, chất tạo màu và chất màu, chất điều chỉnh pH, chất bảo quản, quang học, nước hoa, chất điều chỉnh độ nhớt, phụ gia sinh học, chất đệm, chất dưỡng, chiết xuất tự nhiên, tinh dầu và các chất có lợi cho da bao gồm các chất

chống viêm, chất làm mát, chất chống mồ hôi, chất chống lão hóa, chất chống mụn, chất chống vi khuẩn và chất chống oxy hóa.

Sáng chế đề xuất một phương pháp giảm viêm trên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật bao gồm bước áp dụng chế phẩm của sáng chế lên bề mặt mong muốn. Trong một khía cạnh, phương pháp này là không có tính chất trị liệu. Ưu tiên là, dùng cho mục đích thẩm mỹ. Phương pháp có thể bao gồm việc áp dụng chế phẩm như một chế phẩm bôi thoa lưu lại. Các chế phẩm bôi thoa lưu lại được áp dụng trên bề mặt da mong muốn và để lại cho đến khi người đó rửa sạch da trong quá trình rửa cá nhân thông thường, ví dụ như khi tắm hoặc trong khi tắm. Cách khác, chế phẩm có thể là chế phẩm rửa sạch, được sử dụng để làm sạch bề mặt cơ thể và loại chế phẩm này bao gồm thanh xà phòng, sữa tắm hoặc chế phẩm rửa mặt hoặc dầu gội hoặc chế phẩm dưỡng tóc. Ngoài ra, phương pháp là cho mục tiêu điều trị.

Theo khía cạnh khác của sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức 1 để giảm hoặc ngăn ngừa chứng viêm. Theo một khía cạnh, việc sử dụng không phải là điều trị trong tự nhiên, ưu tiên là mỹ phẩm trong tự nhiên. Ngoài ra, nó có tính chất trị liệu.

Theo một khía cạnh khác được bộc lộ hợp chất theo sáng chế để sử dụng để giảm viêm trên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác được bộc lộ là chế phẩm chăm sóc cá nhân theo sáng chế để sử dụng để giảm viêm trên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác được bộc lộ là việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất chế phẩm để giảm viêm trên bề mặt tại chỗ của cơ thể người hoặc động vật.

Sáng chế sẽ được minh họa với sự trợ giúp của các ví dụ sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1-3: Hiệu quả chống viêm của hợp chất có công thức 1 trong xét nghiệm invitro THP-1 (sử dụng xét nghiệm THP-1)

Quy trình sau đây được sử dụng để kiểm tra hiệu quả chống viêm của hoạt chất.

Các tế bào THP1-XBlue™ (Cat No: thpx-sp, InvivoGen) được nuôi cấy dưới dạng thể vẩn trong môi trường RPMI 1640 được bổ sung 10% FBS, penicillin (10 U/mL) - streptomycin (10 µg/ML). Các tế bào được phân chia trong 24 đĩa sâu với mật độ 5×10^5 tế bào/đĩa với 100 nM PMA trong 72 giờ. Các tế bào sau đó cùng được điều trị với lipopolysaccharit *E. coli* (LPS) tinh khiết và với hoạt tính. Sau 24 giờ, các chất nổi trên da được thu thập và đo interleukin (IL) -6 là chất đánh dấu sinh học gây viêm bằng cách sử dụng xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên quan đến enzym (ELISA).

Các kết quả về nồng độ IL-6 tính bằng pg/ml được nêu trong Bảng -1 dưới đây:

Bảng 1

Các ví dụ	Chế phẩm	Nồng độ IL-6 (pg/ml)	Độ lệch chuẩn
1	LPS	10508	485
2	10 µM hợp chất của công thức 1	5591	148
3	20 µM của hợp chất của công thức 1	2996	144

Ví dụ 4-5: Hiệu quả chống viêm của hợp chất theo công thức 1 bằng cách sử dụng xét nghiệm Fibroblasts của con người

Nguyên bào sợi nướu ở người (HGFs, Cat số 2620, ScienCell™) được nuôi cấy trong môi trường nguyên bào sợi hoàn chỉnh bao gồm 500 ml môi trường cơ bản, 10 ml huyết thanh bào thai bò (FBS), 5 ml chất bổ sung tăng trưởng nguyên bào sợi và 5 mL dung dịch penicillin/streptomycin (Cat số 2301, ScienCell™). Các tế bào được phân chia trong 24 đĩa sâu với mật độ 5×10^5 tế bào/đĩa với 100 nM PMA trong 72 giờ. Các tế bào được ủ trước với hoạt chất trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ môi trường hoạt chất, các tế bào được rửa bằng PBS

và tiếp tục được xử lý bằng *P. gingivalis* bất hoạt nhiệt (Cat. 33277, ATCC). Sau 4 giờ, các chất nổi trên da đã được thu thập và đo IL-6, IL-8 và protein hóa trị đơn chất (MCP)-1 là chất đánh dấu sinh học gây viêm bằng ELISA.

Dữ liệu được tóm tắt trong Bảng 2.

Bảng 2

Các ví dụ	Chế phẩm	Nồng độ					
		IL-6 (pg/ml)	Độ lệch chuẩn	IL-8 (pg/ml)	Độ lệch chuẩn	MC P-1 (pg/ml)	Độ lệch chuẩn
5	Vi khuẩn <i>P. gingivalis</i> hoạt hóa nhiệt	595	25	17100	2299	397	66
6	20 μ M của hợp chất của công thức 1	286	45	8321	1938	232	21

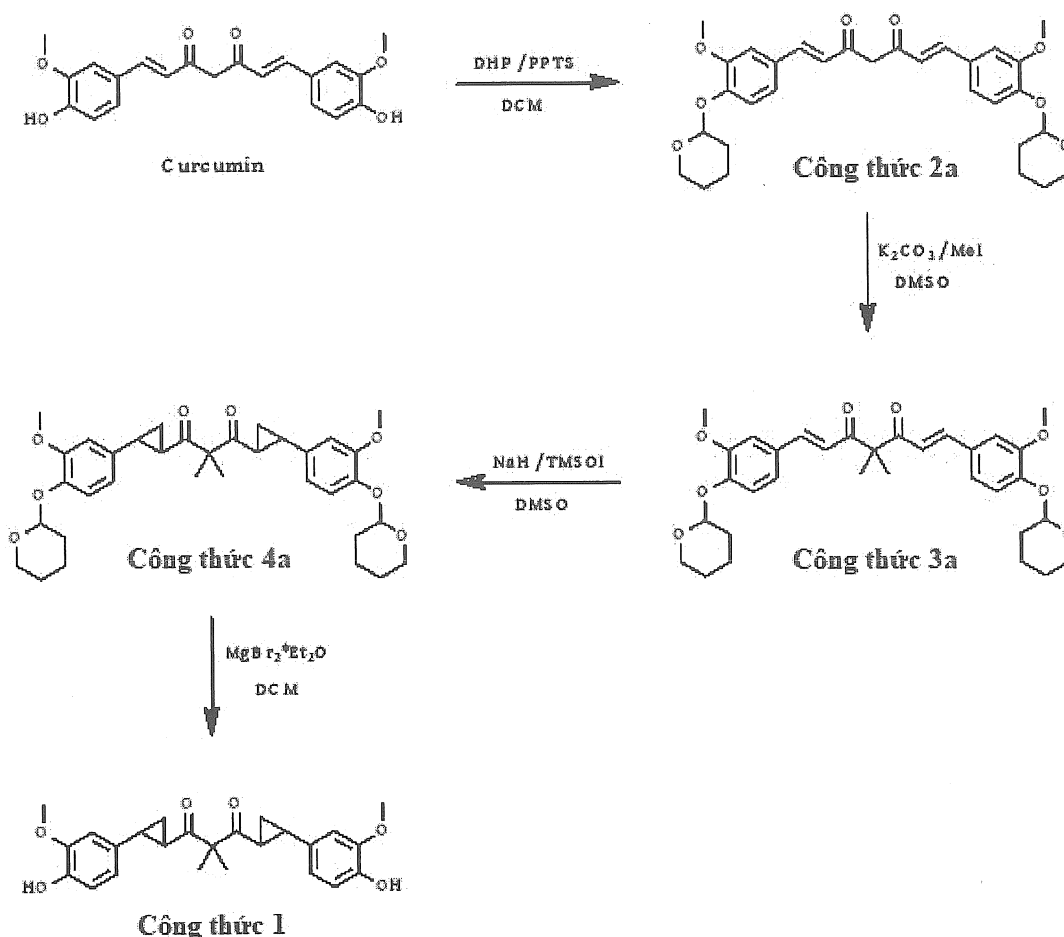
Dữ liệu trong Bảng 1 và 2 cho thấy hiệu quả chống viêm của hợp chất theo công thức 1 được áp dụng trên một loạt các sản phẩm chăm sóc cá nhân.

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất có công thức 1: Hợp chất của công thức 1 được sử dụng trong các thí nghiệm trong Bảng 1 và 2 ở trên được tổng hợp bằng các vật liệu, phương pháp và quy trình sau:

Tất cả các chất phản ứng và dung môi được lấy từ các nguồn thương mại (Sigma-Aldrich, EMD Chemicals) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trừ khi có chỉ định khác. Giám sát phản ứng được thực hiện bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) (TLC). TLC đã được thực hiện bằng cách sử dụng các tấm gel silic dioxit 60 F254 (Hóa chất EMD) và trực quan hóa bằng tia cực tím (254 nm) và axit phosphomolybdic 4% (PMA) trong etanol (EtOH). Sắc ký

flash (FC) đã được thực hiện bằng hệ thống Biotage SP4 (Biotage LLC, Charlottesville, VA). Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được thực hiện bằng Mô-đun phân tách Waters 2695 được trang bị Máy dò mảng Photodiode Waters 2996 và được vận hành với phần mềm Empower Pro (Waters Corp). Việc phân tách được thực hiện ở tốc độ 1ml/phút trên cột Restek Pinnacle DB C18 (5 μ m, 4.6 X 150mm) được duy trì ở 30°C. Các mẫu cho HPLC được điều chế bằng cách hòa tan mẫu trong pha động A:B (1:1) hoặc axetonitril (ACN) (1mg/ml) và tiêm 5-10 μ L lên cột. Pha động bao gồm A = 0,1% axit trifluoroacetic (TFA) trong nước và B = 0,1% TFA trong axetonitril được vận hành bằng cách rửa giải gradient từ 95:5 A: B đến 5:95 A:B (gradient, 25 phút) sau đó là 100 % B (isocratic, 5 phút). Phương pháp sắc ký/khối phổ lỏng (LC-MS) được thực hiện bằng Máy quang phổ khối Finnigan Mat LCQ thông qua truyền trực tiếp các mẫu (50ppm) vào trong metanol và tổng số ion được theo dõi bằng phương pháp ion hóa tia điện ở chế độ (+) hoặc (-) (ESI +) hoặc (ESI-). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H NMR) ở 60 MHz được thực hiện bằng Máy quang phổ Eft -60 NMR (Anasazi instrument, Inc.) và được xử lý bằng phần mềm WinNuts® (Acorn NMR, Inc.). Trong các trường hợp được chọn, ^1H NMR được ghi lại bằng thiết bị 400 MHz. Điểm nóng chảy được xác định bằng thiết bị Meltemp® (Laboratory Devices). Độ tinh khiết được xác định bằng HPLC-UV/Vis. Tất cả các hợp chất đã được xác nhận một cách dứt khoát bởi LC-MS và/hoặc ^1H NMR.

Sơ đồ phản ứng được sử dụng để điều chế một hợp chất được biểu thị theo công thức 1 được trình bày dưới đây:



Quy trình tổng hợp sau đây (Bước 1 đến 4) đã được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức 1:

Bước 1: Bảo vệ các nhóm hydroxyl phenolic của curcumin để tạo ra hợp chất có công thức 2a [(1E, 6E)-1,7-bis (3-metoxo-4 -((tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy) phenyl) hepta-1,6-dien-3,5-dion]

Pyridin p-toluensulphonat (PPTS) (512mg, 2,03mmol) đã được thêm vào dung dịch curcumin (5g, 13,6mmol) và dihydropyran (DHP) (37,2ml, 407mmol) trong dung dịch dicloruametan (DC) tại RT qua đêm trong 16 giờ. Tại thời điểm này, sắc ký lớp mỏng (TLC) [(30uL chia đều thành natri cacbonat bão hòa (NaHCO₃): metyl t-butyl ete (MTBE) (400uL:400uL); tách rửa bằng etyl axetat: hexan (EA:hex) (25):75)] cho thấy sự hình thành rõ ràng của một sản phẩm chính và các sản phẩm nhỏ khác. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch đệm pH 5 (300ml), làm khô bằng natri sulfat (Na₂SO₄), được lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dầu cam (9,3g). Sản phẩm thô

được tinh chế bằng phép sắc ký flash (FC) trên silic dioxid gel tách rửa với EA: hex (30:70) để cho ra sản phẩm nguyên chất theo công thức 2a dưới dạng dầu màu vàng (4,73g, 65%).¹ H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (2H, d), 7,03-7,35 (6H, m), 6,51 (2H, d), 5,83 (1H, s), 5,48-5,54 (2H, m), 3,62-4,30 (4H, m), 3,92 (6H, s), 1,27-2,10 (12H, m).

Bước 2: Di-metyl hóa hợp chất có công thức 2a để tạo ra hợp chất có công thức 3a [(1E, 6E)-1,7-bis (3-metoxo-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy) phenyl) -4,4-dimetylhepta-1,6-dien-3,5-dion]

Kali cacbonat (K₂CO₃) (3,86g, 27,9mmol) đã được thêm vào dung dịch (1E, 6E) -1,7-bis (3-metoxo-4 -((tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy) phenyl) hepta-1,6-dien-3,5-dion (3g, 5,59mmol) trong dimetylsulfoxit khan (DMSO) (9ml), tiếp theo là iometan (MeI) (1,74ml, 27,9mmol) và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 24 giờ. Tại thời điểm này, TLC [(30uL chia đều vào bộ đệm pH 5:EA (400uL: 400uL); tách rửa với EA:hex (30:70)] cho thấy sự hình thành một sản phẩm chính. Hỗn hợp này được khuấy thêm 24 giờ và được phân theo công đoạn EA (100ml) và natri clorua bão hòa (NaCl) (100ml). Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để cho ra một loại dầu cam (3,12g). Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC trên silic dioxid gel tách rửa bằng EA:hex (30:70) để tạo ra sản phẩm công thức 3a dưới dạng dầu màu vàng (2,14g, 68%).¹ H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (2H, d), 7,03-7,09 (6H, m), 6,64 (2H, d), 5,42-5,46 (2H, m), 3,62-4,20 (4H, m), 3,87 (6H, s), 1,45-1,94 (12H, m), 1,47 (6H,s).

Bước 3: Di-cyclopropanation hợp chất của công thức 3a để tạo ra hợp chất có công thức 4a [1,3-bis (2-(3-metoxo-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy) phenyl))-2,2-dimetylpropan-1,3-dion].

Dimetylsufoxit (6ml) đã được thêm vào hỗn hợp trimetylsulfoxonium iotua (TMSOI) (409mg, 1,86mmol) và natri hydride (NaH) (74mg, 1,86mmol) và khuấy ở RT cho đến khi sự phát ra của khí hydro bị dừng lại và thu được một dung dịch trong (khoảng 45 phút). Dung dịch này đã được thêm vào dung dịch (1E, 6E)-1,7-bis (3-metoxo-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy)) 4,4-

dimethylhepta-1, 6-diene-3,5-dion (500mg, 0,86mmol) trong DMSO (2ml) và hỗn hợp khuấy ở RT trong 2 giờ. Tại thời điểm này, TLC [(20uL chia đều vào NH₄ Cl: EA bão hòa (400uL:400uL); tách rửa bằng EA: hex (30:70)] cho thấy sự hình thành của ba sản phẩm chính và không có SM. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EA (50ml) và rửa bằng NaCl bão hòa (2 X 50ml), làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để cho ra sản phẩm dầu màu vàng nhạt (514mg). Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC trên silic dioxit gel (50g) tách rửa bằng EA:hex (25:75) để tạo ra sản phẩm nguyên chất theo công thức 4a dưới dạng dầu không màu (78mg, 15%).¹ H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 6,40-7,05 (6H, m), 5,24-5,30 (2H, m), 3,42-3,96 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,69 (3H,s), 1,09-2,43 (20H, m), 1,44 (6H, s).

Bước 4: Hoàn nguyên các nhóm hydroxyl phenol được bảo vệ của hợp chất có công thức 4a để tạo ra hợp chất có công thức 1 [1,3-bis (2-(4-hydroxy-3-metoxypheyl) cyclopropyl)-2,2-dimethylpropan-1,3-dion]

Ma-giê bromit eterat (MgBr₂ * Et₂O) (91,5mg, 0,35mmol) đã được thêm vào dung dịch 1,3-bis (2- (3-metoxi-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy) phenyl) cyclopropyl)-2,2-dimethylpropan-1,3-dion (70,0mg, 0,12mmol) trong DCM (3,5ml) và khuấy ở RT trong 25 phút. Tại thời điểm này, TLC [50uL chia đều vào bộ đệm pH 5 : EA (400uL: 400uL); tách rửa bằng EA:hex (40:60)] cho thấy sự hình thành rõ ràng của một sản phẩm chính. Hỗn hợp phản ứng được phân chia thành giai đoạn giữa đệm pH 5 (10ml) và DCM (5ml) và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được lọc qua một nút Na₂SO₄ và các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để cho ra một loại dầu màu vàng nhạt (68mg). Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC trên silic dioxit gel (10g) tách rửa bằng EA: hex (40:60) để tạo ra sản phẩm nguyên chất có công thức 1 dưới dạng gel màu vàng nhạt (48mg, năng suất 96%). HPLC-UV cho thấy độ tinh khiết 93%. LC-MS (ESI⁻) cho thấy khối lượng dự kiến [MH]⁻ 423,5 (100%); ¹ H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 6,37-6,89 (6H, m), 5,62 (2H, s), 3,85 (6H, s), 1,91-2,61 (4H, m), 1,18-1,70 (4H, m), 1,44 (6H, s).

Ví dụ 8: Phổ UV-Vis của hợp chất có công thức 1 so với Curcumin.

Hình 1 và 2 cho thấy phổ UV-Vis của hợp chất có công thức 1 và curcumin tương ứng, thu được từ phân tích HPLC của dung dịch 1mg/ml của mỗi hợp chất và sử dụng bộ phát hiện mảng photodiode. Sự hấp thụ trong khoảng giữa 210-310nm đối với hợp chất phát minh có công thức 1 phù hợp với màu vàng nhạt/vàng nhạt ở trạng thái rắn và trong dung dịch. Ngược lại, hấp thụ mạnh trong phạm vi giữa 360-480nm đối với curcumin là phù hợp với màu cam quan sát được của curcumin ở trạng thái rắn và trong dung dịch.

Các ví dụ 9-11: Đánh giá màu của dung dịch của hợp chất có công thức 1 so với dung dịch curcumin.

Các dung dịch của hợp chất có công thức 1 và curcumin đã được điều chế trong ethyl axetat (200 μ M) và khoảng cách màu $L^*a^*b^*$ được đo ở nhiệt độ phòng (21°C) sử dụng công cụ Labscan XE (Hunter Associates Labs Inc., Reston, VA) và được xử lý với Phần mềm phổ quát (phiên bản 4,10). Kết quả (Bảng 3) chứng minh rằng các thành phần màu a^* và b^* của hợp chất có công thức 1 (không màu) bị giảm nhiều so với curcumin (màu vàng) và gần giống với màu của chiếc xe (ethyl axetat) không màu. Những kết quả này cũng phù hợp với màu sắc trực quan của tất cả các dung dịch cho thấy rằng khi chuyển từ curcumin sang hợp chất có công thức 1, màu sắc quan sát được giảm đáng kể từ màu vàng sang không màu, màu sau giống với màu của xe hơn (không màu).

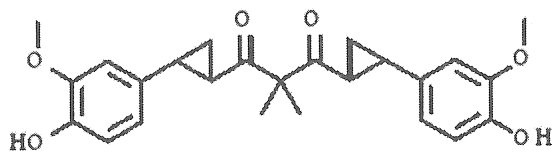
Bảng 3

Các ví dụ	Mẫu ^a	Ngoại hình ^b	L^*	a^*	b^*
9	Xe (ethyl axetat)	không màu	68,79	-0,49	1,78
10	Curcumin	màu vàng	68,53	-18,66	63,88
11	Công thức 1	không màu	68,62	-0,68	2,49

^a Dung dịch được điều chế ở nồng độ 200 μ M; ^b Màu sắc trực quan của dung dịch.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có cấu trúc hóa học và công thức 1 như sau:



công thức 1

1,3-bis (2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) cyclopropyl)-2,2-dimethylpropan-1,3-dion.

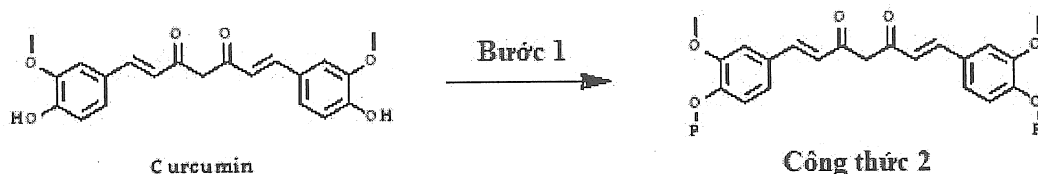
2. Chế phẩm chăm sóc cá nhân chứa (i) hợp chất theo điểm 1 và (ii) thành phần cơ bản có thể được chấp nhận trong hoá mỹ phẩm.

3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chế phẩm này dưới dạng sản phẩm chăm sóc răng miệng, da, da đầu hoặc tóc.

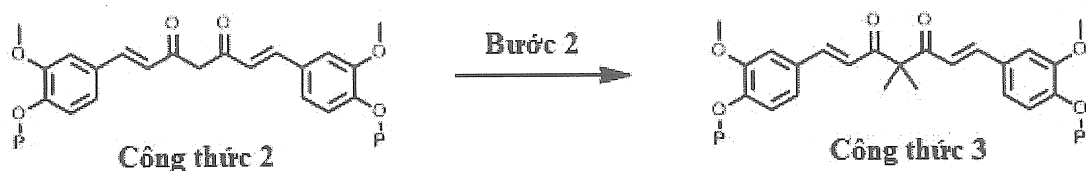
4. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó chế phẩm này ở dạng rắn, mềm, lỏng, sữa (nhũ tương), vi nhũ tương, kem lỏng, kem, gel, hoặc xit.

5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức 1 theo điểm 1 bao gồm các bước:

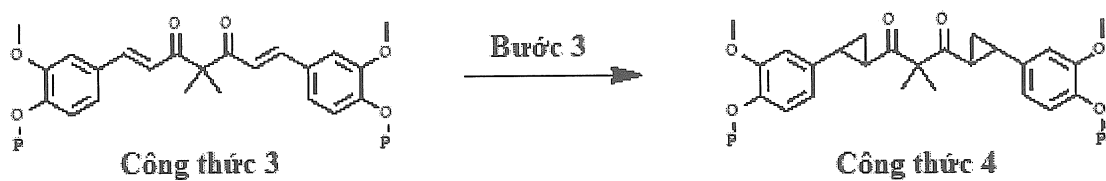
(i) bảo vệ các nhóm hydroxyl phenolic của curcumin bằng nhóm bảo vệ P thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức 2;



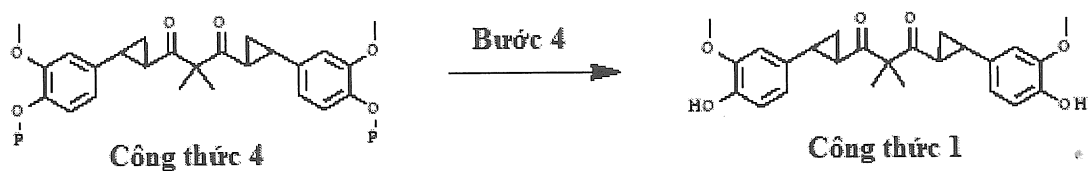
(ii) di-metyl hóa hợp chất có công thức 2 để tạo ra hợp chất có công thức 3;



(iii) di-xyclopropan hóa hợp chất có công thức 3 để tạo ra hợp chất có công thức 4;

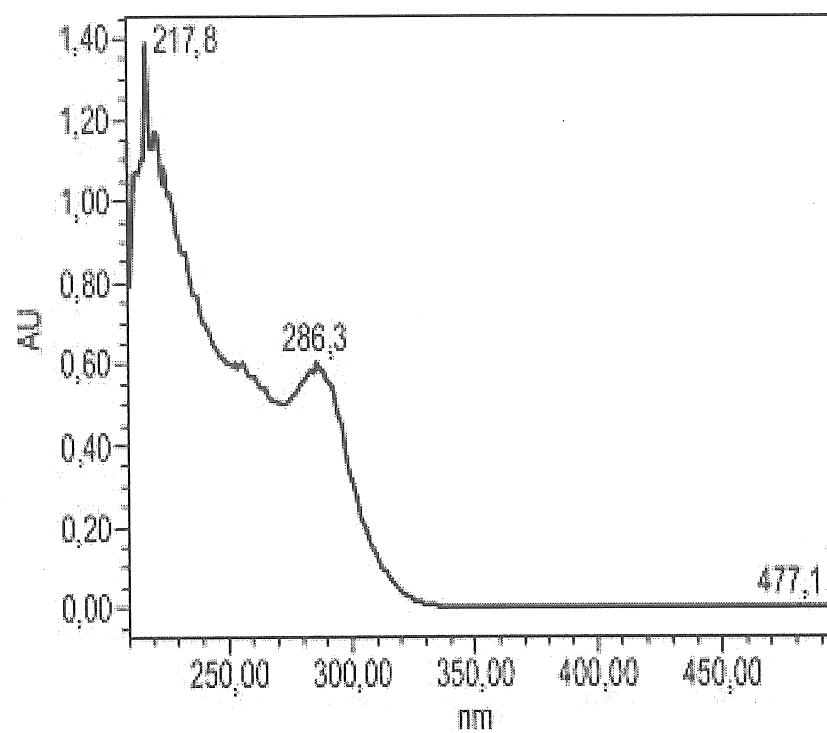


(iv) hoàn nguyên các nhóm hydroxyl phenolic được bảo vệ của hợp chất có công thức 4 để tạo ra hợp chất có công thức 1.



Hình 1

Phổ UV-Vis của hợp chất có công thức 1
(5 μ L của 1 mg/ml dung dịch) thu được từ phân tích HPLC



Hình 2

phổ UV-Vis của curcumin
(5 μ L của 1mg/ml dung dịch) thu được từ phân tích HPLC

