



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0045050

(51)<sup>2020.01</sup> A61K 8/06; A61K 8/39; A61Q 19/00; (13) B  
A61K 8/891; A61K 8/92; A61K 8/36;  
A61K 8/58

(21) 1-2021-03134

(22) 08/11/2019

(86) PCT/KR2019/015167 08/11/2019

(87) WO2020/096414 14/05/2020

(30) 10-2018-0136458 08/11/2018 KR; 10-2019-0093056 31/07/2019 KR; 10-2019-0141267 06/11/2019 KR

(45) 25/04/2025 445

(43) 26/07/2021 400A

(71) AMOREPACIFIC CORPORATION (KR)

100, Hangang-daero, Yongsan-gu, Seoul 04386, Republic of Korea

(72) YANG, Heejung (KR); SUH, Byungfhy (KR); AN, Soonae (KR); HWANG, Joonyoung (KR).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM MỸ PHẨM Ở DẠNG BÀO CHẾ ĐA NHỮ TƯƠNG VÀ PHƯƠNG  
PHÁP BÀO CHẾ NÓ

(21) 1-2021-03134

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương, chứa: các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài; và pha ngoài cùng. Chế phẩm mỹ phẩm theo sáng chế có thể tạo ra độ ổn định chế phẩm cao do sự phân bố của các hạt lỏng rất gần với pha ngoài cùng. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm mỹ phẩm này.

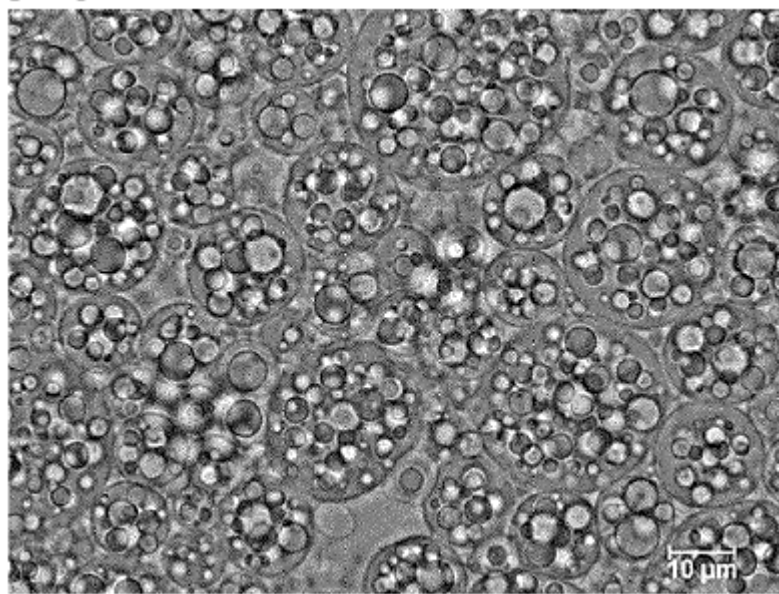


Fig. 4

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương ổn định.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Trong chế phẩm mỹ phẩm có các dạng bào chế đa nhũ tương như O/W/O (Oil-in-Water-in-Oil - dầu trong nước trong dầu) hoặc W/O/W (Water-in-Oil-in-Water - nước trong dầu trong nước), nói chung, chất hoạt động bề mặt đã được sử dụng làm chất nhũ hóa trong các pha bên trong và bên ngoài; tuy nhiên, trong trường hợp này, có hạn chế là bản thân dạng bào chế này phức tạp về mặt cấu trúc và không ổn định về mặt nhiệt động. Điều này là vì, trong trường hợp các dạng bào chế nhũ tương thông thường trong đó chất hoạt động bề mặt được sử dụng trong các pha bên trong và bên ngoài, do tác dụng Laplace, sức căng bề mặt tác động về phía cạnh trong đó diện tích bề mặt của các hạt lỏng được phân tán trong pha liên tục cần được làm giảm đến mức tối thiểu, và nhờ đó áp suất của các hạt lỏng trong pha bên trong cao hơn áp suất của các hạt lỏng trong pha bên ngoài, và sự chênh lệch áp suất tạo ra lực di chuyển các hạt lỏng ở pha bên trong ra pha bên ngoài, điều này làm cho dạng bào chế đa nhũ tương không ổn định.

[Danh mục tài liệu viện dẫn]

[Tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 1]

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 10-2005-0097587

[Tài liệu phi sáng chế]

[Tài liệu phi sáng chế 1]

Ferreira T and Rasband WS. "ImageJ User Guide — IJ 1.46", [imagej.nih.gov/ij/docs/guide/](http://imagej.nih.gov/ij/docs/guide/), 2010-2012

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

[Vấn đề kỹ thuật]

Theo một khía cạnh, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương với độ ổn định dạng bào chế tuyệt vời.

[Biện pháp giải quyết vấn đề]

Để đạt được mục đích, một phương án của sáng chế đề xuất chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương, bao gồm các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài; và pha ngoài cùng, trong đó chế phẩm này thỏa mãn một hoặc nhiều trong số (i) đến (iii) sau:

(i) khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận được phân bố trong dạng bào chế là 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, và khoảng cách này được tính đối với các hạt lỏng có kích thước hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2  $\mu\text{m}$  đến 50  $\mu\text{m}$ , khoảng cách giữa các hạt lỏng được tính theo Phương trình 1:

[Phương trình 1]

Khoảng cách giữa các hạt lỏng =  $(A) - (r + R)$

trong đó trong Phương trình 1, A là khoảng cách giữa các tâm của hai hạt lỏng lân cận của chế phẩm, và r và R là bán kính tương ứng của hai hạt lỏng lân cận, đo được trên cùng một đường với A;

(ii) trong ảnh soi kính hiển vi thu được bằng cách chụp ảnh chế phẩm, tổng diện tích của các hạt lỏng được phân bố trong dạng bào chế so với 100% tổng diện tích của ảnh là 80% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 100%, ảnh soi kính hiển vi được chụp ở độ phóng đại là 1000; và

(iii) lượng các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài là lớn hơn 80% khối lượng đến nhỏ hơn 100% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm.

[Các ưu điểm của sáng chế]

Chế phẩm mỹ phẩm theo sáng chế có cấu trúc trong đó các hạt lỏng được phân bố trong pha ngoài cùng của dạng bào chế là rất dày đặc để sát nhau. Sáng chế có khả năng duy trì ổn định dạng bào chế đa nhũ tương của pha bên trong - pha bên ngoài - pha ngoài cùng, vì các hạt lỏng lân cận có lực đẩy nhau ở pha ngoài cùng. Vì sáng chế có dạng bào chế đa nhũ tương như trên đây, sáng chế có thể bao gồm các thành phần hữu ích cho da, mà có độ hòa tan thấp hoặc độ ổn định thấp, ổn định ở pha bên trong. Ngoài

ra, khi sử dụng sáng chế, các hạt lỏng trong dạng bào chế vỡ ra, mà có thể mang lại cảm giác ngâm nước tươi mát và cảm giác dưỡng ẩm, như thể các giọt nước vỡ trên da.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 là sơ đồ của các dạng bào chế W/O/W(nước trong dầu trong nước) và O/W/O(dầu trong nước trong dầu) dưới dạng các chế phẩm mỹ phẩm thông thường có dạng bào chế đa nhũ tương.

Fig. 2 là ảnh soi kính hiển vi của dạng bào chế O/W/O(dầu trong nước trong dầu) dưới dạng các chế phẩm mỹ phẩm thông thường có dạng bào chế đa nhũ tương (thanh tỷ lệ 10  $\mu$ m).

Fig. 3 là sơ đồ của chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương theo một phương án của sáng chế.

Fig. 4 là ảnh soi kính hiển vi của chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương theo một phương án của sáng chế (thanh tỷ lệ 10  $\mu$ m).

Fig. 5 là ảnh chụp thể hiện kết quả của thử nghiệm so sánh điểm kết đông và độ ổn định dạng bào chế theo các lượng polyol và etanol được chứa trong chế phẩm dưới dạng một phương án của sáng chế (từ bên trái, ví dụ 1, ví dụ 2, ví dụ 3, ví dụ 4, ví dụ 5, ví dụ 6, ví dụ 7, và ví dụ 8).

Fig. 6 là ảnh soi kính hiển vi của ví dụ so sánh 2 theo sáng chế. Đường mũi tên là ví dụ về đường tham chiếu để đo khoảng cách giữa các hạt lân cận trong dạng bào chế.

Fig. 7 là ảnh soi kính hiển vi của ví dụ so sánh 4 theo sáng chế. Đường mũi tên là ví dụ về đường tham chiếu để đo khoảng cách giữa các hạt lân cận trong dạng bào chế.

Fig. 8 là ảnh soi kính hiển vi của ví dụ 10 mà là một phương án của sáng chế. Đường mũi tên là ví dụ về đường tham chiếu để đo khoảng cách giữa các hạt lân cận trong dạng bào chế.

Fig. 9 là ảnh chụp thể hiện kết quả thử nghiệm so sánh độ ổn định dạng bào chế của chế phẩm theo các phương án của sáng chế (từ bên trái, ví dụ so sánh 1, ví dụ so sánh 2, ví dụ so sánh 3, ví dụ so sánh 4, ví dụ 9, và ví dụ 10).

Fig. 10 thể hiện các phần không phải các hạt lỏng màu xanh lam, trong ảnh soi kính hiển vi của Fig. 8.

Fig. 11 là sơ đồ thể hiện kết quả thử nghiệm so sánh cảm giác nhờn giữa ví dụ

so sánh và một ví dụ của sáng chế.

Fig. 12 là sơ đồ thể hiện kết quả so sánh cảm giác độ dày giữa ví dụ so sánh và một ví dụ của sáng chế.

Fig. 13 là ảnh soi kính hiển vi thể hiện kết quả của độ chuẩn kết tủa của các thành phần hiệu quả trong dạng bào chế của ví dụ so sánh theo sáng chế (thanh tỷ lệ 10  $\mu\text{m}$ ).

Fig. 14 là ảnh soi kính hiển vi thể hiện kết quả của độ chuẩn kết tủa của các thành phần hiệu quả trong dạng bào chế của ví dụ theo sáng chế (thanh tỷ lệ 10  $\mu\text{m}$ ).

### **Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương. Dưới đây, các ví dụ của sáng chế sẽ được giải thích chi tiết tham chiếu đến các hình vẽ kèm theo.

Một phương án của sáng chế đề xuất chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương, bao gồm: các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài; và pha ngoài cùng.

Các Fig. 1 và 2 kèm theo minh họa các dạng chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương thông thường được nêu làm ví dụ, và các Fig. 3 và 4 minh họa các dạng theo sáng chế được nêu làm ví dụ. Tham chiếu đến các Fig. 1 và 2, các dạng bào chế đa nhũ tương thông thường như W/O/W (nước trong dầu trong nước) và O/W/O (dầu trong nước trong dầu) được minh họa trên Fig. 1 có cấu trúc trong đó các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài được phân tán trong pha nước hoặc dầu ngoài cùng. Ngược lại, như được minh họa trên các Fig. 3 và 4, chế phẩm theo các phương án của sáng chế có cấu trúc trong đó các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài trong dạng bào chế rất sát hoặc gần nhau, vì vậy lực đẩy các hạt lỏng với nhau duy trì dạng bào chế một cách ổn định, và nhờ đó, không xảy ra sự tách pha của chế phẩm thậm chí trong thời gian bảo quản dài.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm có thể thỏa mãn rằng trong ảnh soi kính hiển vi thu được bằng cách chụp ảnh chế phẩm, tổng diện tích của các hạt lỏng được phân bố trong dạng bào chế so với 100% tổng diện tích của ảnh là 80% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 100%. Trong bản mô tả này, ảnh soi kính hiển vi có thể được chụp ở độ phóng đại là 1000. Theo một phương án, ảnh soi kính hiển vi được thu bằng cách bào

chế chế phẩm, bảo quản nó ở 25°C, và chụp ảnh chế phẩm bằng cách sử dụng kính hiển vi (nhà sản xuất: Nikon, tên kiểu máy: Kính hiển vi Eclipse 80i).

Theo một phương án, phương pháp bất kỳ để phân tích tổng diện tích của các hạt lỏng từ ảnh soi kính hiển vi có thể được sử dụng mà không giới hạn miễn là tổng diện tích của các hạt lỏng có thể tính được. Theo một phương án, phương pháp tính tổng diện tích của các hạt lỏng từ ảnh soi kính hiển vi có thể bao gồm việc tính bằng cách sử dụng chương trình phần mềm phân tích ảnh Image-Pro® 10 (nhà sản xuất: MEDIA CyberNetics). Theo một phương án, phương pháp tính tổng diện tích của các hạt lỏng từ ảnh soi kính hiển vi có thể bao gồm việc tính bằng cách sử dụng chương trình phân tích và xử lý ảnh, Image J, mà được cung cấp bởi Viện Y tế Quốc gia (National Institutes of Health - NIH) Hoa Kỳ. Image J có thể được tải xuống từ trang web <https://imagej.nih.gov/ij/>. Phương pháp sử dụng Image J được giải thích trong Ferreira T and Rasband WS. "ImageJ User Guide - IJ 1.46", [imagej.nih.gov/ij/docs/guide/](https://imagej.nih.gov/ij/docs/guide/), 2010-2012, và tài liệu trên được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Ảnh soi kính hiển vi có thể có kích thước là 700  $\mu\text{m}$  x 500  $\mu\text{m}$ , và có hình dạng chữ nhật. Theo một phương án, tổng diện tích của các hạt lỏng được phân bố trong các dạng bào chế so với 100% tổng diện tích của chế phẩm có thể là 80% hoặc lớn hơn, 81% hoặc lớn hơn, 82% hoặc lớn hơn, 83% hoặc lớn hơn, 84% hoặc lớn hơn, 85% hoặc lớn hơn, 86% hoặc lớn hơn, 87% hoặc lớn hơn, 88% hoặc lớn hơn, 89% hoặc lớn hơn, 90% hoặc lớn hơn, 91%, 92% hoặc lớn hơn, 93% hoặc lớn hơn, 94% hoặc lớn hơn, 95% hoặc lớn hơn, 96% hoặc lớn hơn, 97% hoặc lớn hơn, 98% hoặc lớn hơn, hoặc 99% hoặc lớn hơn.

Kích thước của các hạt lỏng được chứa trong chế phẩm theo sáng chế và mật độ giữa các hạt lỏng có thể được điều chỉnh một cách phù hợp bởi người sử dụng để thu được dạng bào chế ổn định mà không tách pha.

Theo một phương án, kích thước hạt trung bình của các hạt lỏng được chứa theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 2  $\mu\text{m}$  đến 50  $\mu\text{m}$ . Trong bản mô tả của sáng chế, kích thước hạt của các hạt lỏng có nghĩa là đường kính lớn nhất trong các hạt, và kích thước hạt trung bình của các hạt lỏng có nghĩa là kích thước hạt trung bình của ít nhất 90% các hạt lỏng được phân bố trong chế phẩm. Cụ thể, kích thước hạt trung bình của các hạt lỏng là trị số thu được bằng cách lựa chọn, từ các hạt lỏng được phân bố trong

chế phẩm, các hạt lỏng tương ứng với ít nhất 90% hoặc lớn hơn, 91% hoặc lớn hơn, 92% hoặc lớn hơn, 93% hoặc lớn hơn, 94% hoặc lớn hơn, 95% hoặc lớn hơn, 96% hoặc lớn hơn, 97% hoặc lớn hơn, 98% hoặc lớn hơn, hoặc 99% hoặc lớn hơn so với tổng số các hạt lỏng, và tính trung bình cộng của các trị số đường kính lớn nhất đo được trong mỗi hạt. Cụ thể hơn, kích thước hạt trung bình có thể là 2  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 3  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 4  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 5  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 6  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 7  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 8  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 9  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 10  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 11  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 12  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 13  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 14  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 15  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 16  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 17  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 18  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 19  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 20  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 21  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 22  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 23  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 24  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 25  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 26  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 27  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 28  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 29  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 30  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 31  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 32  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 33  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 34  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 35  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 36  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 37  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 38  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 39  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 40  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 41  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 42  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 43  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 44  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 45  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 46  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 47  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 48  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 49  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, hoặc 49,9  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn. Hoặc, kích thước hạt trung bình có thể là 50  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 49  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 48  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 47  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 46  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 45  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 44  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 43  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 42  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 41  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 40  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 39  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 38  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 37  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 36  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 35  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 34  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 33  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 32  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 31  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 30  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 29  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 28  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 27  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 26  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 25  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 24  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 23  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 22  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 21  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 20  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 19  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 18  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 17  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 16  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 15  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 14  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 13  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 12  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 11  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 10  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 9  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 8  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 7  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 6  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 4  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 3  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, hoặc 2  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn.

Theo một phương án, khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận trong dạng bào chế



có thể là 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, trong đó khoảng cách giữa các hạt lỏng có thể được tính theo Phương trình 1.

[Phương trình 1]

Khoảng cách giữa các hạt lỏng =  $(A)-(r+R)$

trong đó trong Phương trình 1, A là khoảng cách giữa các tâm của hai hạt lỏng lân cận của chế phẩm, và r và R là bán kính tương ứng của hai hạt lỏng lân cận đo được trên cùng một đường với A. Ở đây, bán kính có nghĩa là khoảng cách từ tâm của các hạt lỏng đến mặt phân cách.

Theo một phương án, trong bản mô tả này, thuật ngữ "lân cận" có nghĩa là không có hạt lỏng khác có mặt giữa hai hạt lỏng, và trong bản mô tả này, các hạt lỏng đều có nghĩa là các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài.

Theo một phương án, khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận trong dạng bào chế được đo đối với ít nhất 90% hoặc lớn hơn các hạt lỏng so với tổng số các hạt lỏng được phân bố trong chế phẩm. Cụ thể, khoảng cách giữa các hạt lỏng có thể thu được bằng cách lựa chọn, từ các hạt lỏng được phân bố trong bản mô tả này, các hạt lỏng tương ứng với ít nhất 90% hoặc lớn hơn, 91% hoặc lớn hơn, 92% hoặc lớn hơn, 93% hoặc lớn hơn, 94% hoặc lớn hơn, 95% hoặc lớn hơn, 96% hoặc lớn hơn, 97% hoặc lớn hơn, 98% hoặc lớn hơn, hoặc 99% hoặc lớn hơn so với tổng số các hạt lỏng, và đo khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận trong số các hạt lỏng này.

Theo một phương án, khoảng cách này có thể được tính đối với các hạt lỏng có kích thước hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2  $\mu\text{m}$  đến 50  $\mu\text{m}$ .

Theo một phương án, khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận trong dạng bào chế có thể trung bình là 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 4,5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 4  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 3,5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 3  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 2,5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 2  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 1,5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 1  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, 0,5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, hoặc 0,1  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, và có thể trung bình là 0  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 0,1  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 0,5  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 1,0  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 1,5  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 2,0  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 2,5  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 3  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, 4  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn, hoặc 4,9  $\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn.

Theo một phương án, hàm lượng của các hạt lỏng được chứa trong chế phẩm theo sáng chế không bị giới hạn miễn là các hạt lỏng có thể có cấu trúc dày đặc đồng đều, và có thể được điều chỉnh một cách thích hợp bởi người sử dụng để thu được dạng

bào chế ổn định. Ví dụ, các hạt lỏng có thể được chứa với lượng lớn hơn 80% khối lượng, 81% khối lượng hoặc lớn hơn, 82% khối lượng hoặc lớn hơn, 83% khối lượng hoặc lớn hơn, 84% khối lượng hoặc lớn hơn, 85% khối lượng hoặc lớn hơn, 86% khối lượng hoặc lớn hơn, 87% khối lượng hoặc lớn hơn, 88% khối lượng hoặc lớn hơn, 89% khối lượng hoặc lớn hơn, 90% khối lượng hoặc lớn hơn, 91% khối lượng hoặc lớn hơn, 92% khối lượng hoặc lớn hơn, 93% khối lượng hoặc lớn hơn, 94% khối lượng hoặc lớn hơn, 95% khối lượng hoặc lớn hơn, 96% khối lượng hoặc lớn hơn, 97% khối lượng hoặc lớn hơn, 98% khối lượng hoặc lớn hơn, hoặc 99% khối lượng hoặc lớn hơn, so với tổng khối lượng chế phẩm. Hoặc, ví dụ, các hạt lỏng dầu trong nước có thể được chứa với lượng nhỏ hơn 100% khối lượng, 99% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 98% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 97% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 96% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 95% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 94% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 93% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 92% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 91% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 90% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 89% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 88% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 87% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 86% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 85% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 84% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 83% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 82% khối lượng hoặc nhỏ hơn, hoặc 81% khối lượng hoặc nhỏ hơn, so với tổng khối lượng chế phẩm. Hoặc, theo một phương án, các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài có thể được chứa với lượng lớn hơn 80% khối lượng đến nhỏ hơn 100% khối lượng, đặc biệt là lớn hơn 80% khối lượng đến 95% khối lượng hoặc nhỏ hơn, đặc biệt hơn, 85% khối lượng đến 90% khối lượng hoặc 90% khối lượng đến 95% khối lượng, so với tổng khối lượng chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, dạng bào chế đa nhũ tương có thể là dạng bào chế O/W/S (Oil-in-Water-in-Silicon Oil - dầu trong nước trong dầu silic) bao gồm pha bên trong mà là pha dầu; pha bên ngoài mà là pha nước; và pha ngoài cùng bao gồm dầu trên cơ sở silic.

Theo một phương án của sáng chế, pha bên trong của chế phẩm có thể bao gồm các dầu, và các loại dầu có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu trên cơ sở este, dầu trên cơ sở hydrocarbon, dầu có nguồn gốc tự nhiên, dầu trên cơ sở silic, v.v., hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, pha bên trong có thể bao gồm một hoặc nhiều dầu được chọn từ nhóm bao gồm squalan, triglycerit caprylic/capric, xetyl etylhexanoat, 2-octyldodecanol, và pentaerythritol tetra-2-ethylhexanoat, v.v., hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, pha bên trong có thể còn bao gồm, ngoài các dầu, các thành phần hoạt tính như chất làm trắng, chất cải thiện nếp nhăn, chất ngăn chặn tia cực tím, chất chống oxy hóa, v.v., làm các thành phần hữu ích. Theo một phương án, pha bên ngoài cũng có thể bao gồm chất làm ẩm, chất làm trắng, chất cải thiện nếp nhăn, chất ngăn chặn tia cực tím, chất chống oxy hóa, v.v., hoặc hỗn hợp của chúng dưới dạng các thành phần nước. Ví dụ, pha bên trong có thể còn bao gồm một hoặc nhiều thành phần hoạt tính được chọn từ nhóm bao gồm thymol trimetoxysinamat, vitamin tan trong dầu, thành phần có hoạt tính sinh học tan trong chất béo, cam thảo tan trong dầu và polyphenol. Để làm các ví dụ cụ thể, thymol trimetoxysinamat có thể là Melasolv™ (AMOREPACIFIC CORPORATION), và vitamin tan trong dầu có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số retinol và tocopherol. Thành phần có hoạt tính sinh học tan trong chất béo có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số axit linolenic và glycolipit.

Theo một phương án của sáng chế, pha bên ngoài của chế phẩm có thể bao gồm polyol.

Polyol được chứa dưới dạng một phương án có thể chỉ các rượu polyhydric, ví dụ, rượu béo có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl (-OH). Rượu có hai nhóm hydroxyl được gọi là glycol hoặc diol, rượu có ba nhóm hydroxyl được gọi là triol (ví dụ, glyxerol), và rượu có bốn nhóm hydroxyl được gọi là tetraol (ví dụ, pentaerythritol). Theo một phương án, polyol có thể bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol, polypropylen glycol, dipropylen glycol, propylen glycol, butylen glycol, glyxerin, polyglyxerin-3, propandiol, sorbitol, erythritol, xylitol, maltitol, etylhexandiol, 1,2-hexandiol, PEG/PPG/polybutylen glycol-8/5/3 glyxerin, và pentylen glycol. Lượng polyol được chứa trong chế phẩm mỹ phẩm theo sáng chế không bị giới hạn và có thể được điều chỉnh một cách phù hợp bởi người sử dụng. Theo một phương án, polyol có thể được chứa với lượng 1% khối lượng hoặc lớn hơn, 2% khối lượng hoặc lớn hơn, 3% khối lượng hoặc lớn hơn, 4% khối lượng hoặc lớn hơn, 5% khối lượng hoặc lớn hơn, 6% khối lượng hoặc lớn hơn, 7% khối lượng hoặc lớn hơn, 8% khối lượng hoặc lớn hơn, 9% khối lượng hoặc lớn hơn, 10% khối lượng hoặc lớn hơn, 11% khối lượng hoặc lớn hơn, 12% khối lượng hoặc lớn hơn, 13% khối lượng hoặc lớn hơn, 14% khối lượng hoặc lớn hơn, 15% khối lượng hoặc lớn hơn, 16% khối lượng hoặc lớn hơn, 17% khối lượng hoặc lớn hơn, 18% khối lượng hoặc lớn hơn, 19% khối lượng hoặc lớn hơn, 20% khối lượng

hoặc lớn hơn, 21% khối lượng hoặc lớn hơn, 22% khối lượng hoặc lớn hơn, 23% khối lượng hoặc lớn hơn, 24% khối lượng hoặc lớn hơn, 25% khối lượng hoặc lớn hơn, 26% khối lượng hoặc lớn hơn, 27% khối lượng hoặc lớn hơn, 28% khối lượng hoặc lớn hơn, 29% khối lượng hoặc lớn hơn, hoặc 30% khối lượng hoặc lớn hơn, so với tổng khối lượng chế phẩm. Ngoài ra, theo một phương án, polyol có thể được chứa với lượng 30% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 29% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 28% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 27% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 26% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 25% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 24% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 23% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 22% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 21% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 19% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 18% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 17% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 16% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 15% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 14% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 13% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 12% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 11% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 9% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 8% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 7% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 6% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 5% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 4% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 3% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 2% khối lượng hoặc nhỏ hơn, hoặc 1% khối lượng hoặc nhỏ hơn, so với tổng khối lượng chế phẩm. Hoặc, theo một phương án, chế phẩm có thể chứa polyol với lượng từ 1 đến 30% khối lượng, ví dụ, từ 15% khối lượng đến 25 % khối lượng, so với tổng khối lượng chế phẩm. Theo một phương án, chế phẩm có thể chứa polyol với lượng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng, ví dụ, từ 20% khối lượng đến 30% khối lượng, so với tổng khối lượng pha bên ngoài.

Theo một phương án, pha bên ngoài có thể còn bao gồm chất làm đặc và/hoặc dung môi. Theo một phương án, dung môi được chứa trong pha bên ngoài có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số nước và etanol, tốt hơn là nước, tốt hơn nữa là nước và etanol. Theo một phương án, pha bên ngoài có thể bao gồm etanol với lượng từ 3 đến 10% khối lượng, ví dụ, từ 4 đến 9% khối lượng, ví dụ, từ 5 đến 9% khối lượng, ví dụ, từ 6 đến 8% khối lượng, so với tổng khối lượng chế phẩm, để hạ thấp điểm kết đông xuống  $-15^{\circ}\text{C}$  hoặc thấp hơn vì vậy chế phẩm theo sáng chế không bị kết đông thậm chí khi bảo quản lạnh. Theo một phương án, etanol có thể được chứa với lượng từ 5% khối lượng đến 12% khối lượng so với tổng khối lượng pha bên ngoài. Trong trường hợp mà điểm kết đông là thấp, khả năng của nước trong pha nước được chứa trong pha bên ngoài trong

dạng bào chế của chế phẩm bị kết đông, các hạt phình ra, nhờ đó việc tách dạng bào chế được giảm, và nhờ đó dạng bào chế có thể được duy trì ổn định hơn.

Ngoài ra, theo một phương án, pha bên ngoài có thể còn bao gồm các chất làm ẩm tan trong nước khác và các thành phần hoạt tính tan trong nước, v.v.. Ví dụ, pha bên ngoài có thể bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm betain, niacinamid, adenosin, natri hyaluronat, D-pantenol, axit tranexamic, glyxerin, butylen glycol, các dẫn xuất như vitamin C, arbutin, và muối Fructoza-1,6-diphosphat trinatri.

Theo một phương án, chất làm đặc được chứa trong pha bên ngoài có thể bao gồm tất cả các chất làm đặc tan trong nước mà có thể được hòa tan trong dung môi mà không giới hạn bất kỳ. Đặc biệt, chất làm đặc có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số polyme trên cơ sở polyacrylat và các chất làm đặc tự nhiên. Ví dụ, polyme trên cơ sở polyacrylat có thể bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm carbome, acrylat/polyme liên kết ngang C10-30 alkyl acrylat, copolyme amoni acryloyl dimetyltaurat/VP, copolyme hydroxyletylacrylat/natri acryloyl dimetyltaurat, natri polyacrylat và polyacrylat-13. Vì carbome không kỵ nước, chất này không thể giữ các thành phần pha dầu trong pha bên trong khi nó được chứa riêng rẽ, và nhờ đó, độ ổn định là thấp. Polyme trên cơ sở polyacrylat khác mà có mạch kỵ nước có thể giữ thành phần pha dầu, nhưng chất này gây ra hiện tượng đông máu khi nó được chứa riêng rẽ. Vì lý do này, chế phẩm theo một phương án của sáng chế có thể chứa, dưới dạng chất làm đặc, carbome và polyme trên cơ sở polyacrylat mà có mạch kỵ nước cùng nhau, nhờ đó thu được dạng phân tán tuyệt vời và độ ổn định của các pha bên trong và bên ngoài của hạt lỏng dầu trong nước. Theo một phương án, tỷ lệ của carbome và polyme trên cơ sở polyacrylat có thể là 1: 0,5 đến 1,5, đặc biệt hơn là, khoảng 1:1. Theo một phương án, các chất làm đặc tự nhiên có thể bao gồm chất làm đặc sacarit. Theo một phương án, các chất làm đặc tự nhiên có thể bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm gồm xenluloza, hydropropyl metyl xenluloza, gồm xanthan, và gồm ceratonia siliqua, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này. Theo một phương án, chất làm đặc có thể được chứa với lượng từ 0,01 đến 1,0% khối lượng, đặc biệt hơn là, từ 0,05 đến 0,5% khối lượng, so với tổng khối lượng chế phẩm. Theo một phương án, chất làm đặc có thể được chứa với lượng từ 0,02 đến 1,3% khối lượng, ví dụ, từ 0,06 đến 0,7% khối lượng, so với tổng khối lượng pha bên ngoài.

Theo một phương án, các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài được chứa trong chế phẩm theo sáng chế có thể không chứa chất hoạt động bề mặt, mà hầu như không chứa chất hoạt động bề mặt, và đặc biệt có thể chứa chất hoạt động bề mặt với lượng 1% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 0,1% khối lượng hoặc nhỏ hơn, hoặc 0,01% khối lượng hoặc nhỏ hơn, so với tổng khối lượng các hạt lỏng. Như vậy, chế phẩm theo sáng chế có thể không chứa chất hoạt động bề mặt trong các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài, nhưng thay vào đó có thể chứa chất làm đặc, nhờ đó duy trì dạng bào chế đa nhũ tương bao gồm pha bên trong – pha bên ngoài – pha ngoài cùng một cách ổn định.

Theo một phương án, các hạt lỏng có thể còn chứa chất trung hòa. Ví dụ, chất trung hòa có thể bao gồm các muối, ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, L-arginin, trietanolamin, trometamin, v.v., hoặc hỗn hợp của chúng.

Trong dạng bào chế đa nhũ tương bao gồm các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài, và pha ngoài cùng theo một phương án của sáng chế, tổng các lượng của pha ngoài cùng và mặt phân cách của pha ngoài cùng có thể lớn hơn 0% khối lượng đến nhỏ hơn 20% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm. Đặc biệt, tổng các lượng của pha ngoài cùng và mặt phân cách của pha ngoài cùng có thể được bao gồm với lượng 0,01% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,05% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,1% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,2% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,3% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,4% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,5% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,6% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,7% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,8% khối lượng hoặc lớn hơn, 0,9% khối lượng hoặc lớn hơn, 1% khối lượng hoặc lớn hơn, 2% khối lượng hoặc lớn hơn, 3% khối lượng hoặc lớn hơn, 4% khối lượng hoặc lớn hơn, 5% khối lượng hoặc lớn hơn, 6% khối lượng hoặc lớn hơn, 7% khối lượng hoặc lớn hơn, 8% khối lượng hoặc lớn hơn, 9% khối lượng hoặc lớn hơn, 10% khối lượng hoặc lớn hơn, 11% khối lượng hoặc lớn hơn, 12% khối lượng hoặc lớn hơn, 13% khối lượng hoặc lớn hơn, 14% khối lượng hoặc lớn hơn, 15% khối lượng hoặc lớn hơn, 16% khối lượng hoặc lớn hơn, 17% khối lượng hoặc lớn hơn, 18% khối lượng hoặc lớn hơn, hoặc 19% khối lượng hoặc lớn hơn, so với tổng khối lượng chế phẩm, và có thể được bao gồm với lượng 19,9% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 19% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 18% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 17% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 16% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 15% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 14% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 13% khối

lượng hoặc nhỏ hơn, 12% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 11% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 9% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 8% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 7% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 6% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 5% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 4% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 3% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 2% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 1% khối lượng hoặc nhỏ hơn, 0,5% khối lượng hoặc nhỏ hơn, hoặc 0,1% khối lượng hoặc nhỏ hơn, so với tổng khối lượng chế phẩm.

Theo một phương án, dầu trên cơ sở silic được chứa trong pha ngoài cùng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dimethicon, trimethicon, methyltrimethicon, phenyltrimethicon, amodimethicon, xyclomethicon, dimethiconol, vinyltrimethicon, propoxytetramethylpiperidinyl dimethicon, xyclotetrasiloxan, xyclopentasiloxan, xyclohexasiloxan, metyletedimetylsilan, và copolyme của chúng.

Theo một phương án, mặt phân cách của pha ngoài cùng và pha bên ngoài có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic. Đặc biệt, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic có HLB (hydrophile-lipophile balance - cân bằng chất ưa nước-chất ưa chất béo) là 7 hoặc nhỏ hơn. HLB thu được bằng phương pháp tính của Griffin. Cụ thể hơn, chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic có thể là chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic trong đó polyetylen glycol (PEG) được kết hợp vào, và bao gồm một hoặc nhiều trong số polyme liên kết ngang xyclopentasiloxan/dimethicon/dimethicon/PEG-10/15 và xetyl PEG/PPG-10/1 dimethicon/pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydroxinamat. Hoặc, nó có thể là chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic trong đó polyglycerin được kết hợp vào, và bao gồm một hoặc nhiều trong số polyme liên kết ngang lauryl dimethicon/polyglycerin-3, lauryl polyglyxeryl-3 polydimetylsiloxyetyl dimethicon, polyglyxeryl-3 polydimetylsiloxyetyl dimethicon, polyglyxeryl-3 disiloxan dimethicon và polyme liên kết ngang dimethicon/polyglycerin-3. Theo một phương án, do sáng chế có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic trong pha ngoài cùng, khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận trong dạng bào chế theo sáng chế có thể duy trì trung bình là 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, và dạng bào chế đa nhũ tương của pha bên trong - pha bên ngoài - pha ngoài cùng có thể được duy trì ổn định. Theo một phương án, sáng chế có thể tạo ra dạng bào chế đa nhũ tương của pha bên trong - pha bên ngoài - pha ngoài cùng thậm chí không bao gồm chất làm đặc trong pha ngoài cùng, trong đó khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận trong dạng bào chế trung bình là 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, và có thể còn bao gồm

chất làm đặc trong pha ngoài cùng bởi lựa chọn của người sử dụng tùy thuộc vào dạng bào chế mong muốn. Theo một phương án, dạng bào chế mà không bao gồm chất làm đặc trong pha ngoài cùng có thể mang lại cảm giác tươi mát khi sử dụng.

Phương pháp bào chế chế phẩm mỹ phẩm đa nhũ tương theo sáng chế được mô tả trên đây dưới dạng một phương án có thể bao gồm: bước bào chế các hạt lỏng bằng cách đưa pha bên trong vào trong pha bên ngoài; và bước làm ổn định bằng cách đưa các hạt lỏng vào trong pha ngoài cùng. Cụ thể hơn, phương pháp bào chế có thể bao gồm: bước nhũ hóa thứ nhất là bào chế các hạt lỏng dầu trong nước bằng cách đưa thành phần pha bên ngoài bao gồm polyol và chất làm đặc vào trong dung môi làm pha bên ngoài và phân tán nó, và sau đó, đưa thành phần dầu bao gồm dầu, v.v. vào trong pha bên ngoài; và bước nhũ hóa thứ hai là làm ổn định bằng cách đưa các hạt lỏng vào trong pha ngoài cùng bao gồm dầu trên cơ sở silic và chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic.

Theo một phương án, bước nhũ hóa thứ nhất có thể được thực hiện bằng cách nhũ hóa polyme trong đó chất hoạt động bề mặt không được sử dụng. Theo một phương án, bước nhũ hóa thứ nhất có thể được thực hiện bằng cách khuấy, ví dụ, ở 2.000 đến 4.000 vòng/phút trong 1 đến 5 phút. Theo một phương án, bước nhũ hóa thứ nhất có thể bao gồm, ví dụ, đưa dầu vào pha bên ngoài và sau đó khuấy ở, ví dụ, 2.000 đến 5.000 vòng/phút, ví dụ, 3.000 đến 4.000 vòng/phút, trong, ví dụ, 1 đến 5 phút.

Theo một phương án, phương pháp này có thể bao gồm, ở bước nhũ hóa thứ nhất, đưa thành phần dầu vào và thực hiện sự nhũ hóa polyme, và sau đó đưa chất trung hòa vào. Theo một phương án, sau khi đưa chất trung hòa vào, các hạt lỏng ổn định có thể được bào chế bằng cách khuấy nó.

Ngoài ra, bước nhũ hóa thứ hai có thể được thực hiện bằng phương pháp nhũ hóa HIPE (high internal phase emulsion - nhũ tương pha nội cao). Khi sáng chế sử dụng phương pháp nhũ hóa HIPE, điểm kết đông của pha bên trong có thể được hạ xuống, nhờ đó cải thiện độ ổn định ở dạng bào chế đa nhũ tương.

Theo một phương án, chế phẩm mỹ phẩm theo sáng chế có thể là chế phẩm mỹ phẩm để làm ẩm da.

Một phương án của sáng chế có thể đề cập đến việc sử dụng chế phẩm mỹ phẩm được mô tả trên đây làm mỹ phẩm, và đặc biệt là, mỹ phẩm này có thể là để làm ẩm da.

Ngoài ra, chế phẩm mỹ phẩm tốt hơn là có thể chứa, ngoài các thành phần này,



các thành phần khác mà có thể tạo ra tác dụng hiệp đồng với tác dụng chính trong khoảng mà không làm suy yếu tác dụng chính. Các thành phần không phải là các thành phần hiệu quả của sáng chế có thể được lựa chọn một cách phù hợp và được phối trộn bởi người sử dụng mà không có khó khăn bất kỳ tùy thuộc vào dạng bào chế hoặc mục đích sử dụng của chế phẩm mỹ phẩm. Ngoài ra, theo một phương án, chế phẩm mỹ phẩm theo sáng chế có thể chứa các thành phần khác mà được phối trộn trong các chế phẩm mỹ phẩm điển hình khi cần. Ví dụ, các thành phần khác có thể là chất làm ẩm, chất làm mềm, phẩm màu hữu cơ và vô cơ, bột hữu cơ, chất hấp thụ tia tử ngoại, chất kháng vi sinh vật, chất khử trùng, chất chống oxy hóa, chiết phẩm thảo dược, chất điều chỉnh độ pH, rượu, chất màu, chất tạo hương, chất thúc đẩy tuần hoàn máu, chất tạo cảm giác mát lạnh, chất chống chảy nhiều mồ hôi, nước tinh khiết, v.v.. Các thành phần khác mà có thể được chứa trong chế phẩm mỹ phẩm theo sáng chế không chỉ giới hạn ở đó, và lượng của các thành phần được phối trộn có thể nằm trong khoảng mà không làm ảnh hưởng đến mục đích và các tác dụng của sáng chế.

Theo một phương án, các dạng bào chế của chế phẩm mỹ phẩm không bị giới hạn cụ thể và có thể được chọn một cách phù hợp tùy thuộc vào mục đích mong muốn. Ví dụ, chế phẩm mỹ phẩm có thể được bào chế thành một hoặc nhiều dạng bào chế được chọn từ nhóm bao gồm nước cân bằng dùng cho da (thuốc xức và thuốc xức dạng sữa dùng cho da), nước cân bằng dưỡng da, tinh chất, kem dưỡng, kem xoa bóp, kem lót trang điểm, kem nền, gỏi, tinh chất, kem mắt, tinh chất mắt, kem làm sạch, bột làm sạch, nước làm sạch, chất làm sạch, thuốc xức dùng cho cơ thể, kem dùng cho cơ thể, dầu dùng cho cơ thể và tinh chất dùng cho cơ thể, nhưng chúng không chỉ giới hạn ở các dạng này.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Dưới đây, thành phần và tác dụng của sáng chế sẽ được giải thích chi tiết hơn dựa vào các ví dụ và các hình vẽ. Tuy nhiên, các ví dụ và các hình vẽ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích làm ví dụ để giúp hiểu sáng chế, và phạm vi và quy mô của sáng chế không chỉ giới hạn ở đó.

[Ví dụ thử nghiệm 1]

Theo một ví dụ của sáng chế, chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương

bao gồm chế phẩm của bảng 1 được bào chế theo phương pháp sau đây.

Thứ nhất, sự nhũ hóa polyme, mà là sự nhũ hóa thứ nhất, được thực hiện bằng cách đưa chất làm ẩm, etanol và chất làm đặc vào trong nước tinh khiết, chúng là các thành phần nước trong bảng 1 sau, và phân tán chúng, và sau đó, đưa dầu (chất làm mềm) vào trong pha bên ngoài, và sau đó, khuấy chúng ở nhiệt độ trong phòng ở 3600 vòng/phút trong 3 phút bằng máy trộn đồng nhất. Sau đó, chất trung hòa được đưa vào để tạo ra các hạt của các pha bên trong và bên ngoài có kích thước hạt trung bình khoảng 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn. Sau đó, sự nhũ hóa HIPE (nhũ tương pha nội cao), mà là sự nhũ hóa thứ hai, được thực hiện bằng cách đưa từ từ các hạt tạo ra được của các pha bên trong và bên ngoài vào trong chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic và dầu silic, mà là pha ngoài cùng, và trộn chúng bằng cánh khuấy, và sau đó, khuấy bằng máy trộn đồng nhất để tạo ra chế phẩm có dạng bào chế nhũ tương O/W/S.

Trong bảng sau đây, các lượng của các thành phần tương ứng chỉ % khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm.

Bảng 1

|                             |                                                                                    | Ví dụ 1 |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Dung môi                    | Nước tinh khiết (nước khử ion)                                                     | Đến 100 |
| Chất làm ẩm                 | Glyxerin                                                                           | 13      |
| Chất làm ẩm                 | Butylen glycol                                                                     | 7       |
| Dung môi                    | Etanol                                                                             | 7       |
| Chất làm đặc                | Các acrylat/polyme liên kết ngang C10-30 alkyl acrylat                             | 0,09    |
| Chất làm đặc                | Carbome                                                                            | 0,09    |
| Chất làm mềm                | Squalan                                                                            | 7       |
| Chất trung hòa              | Trometamin                                                                         | 0,09    |
| Chất hoạt động bề mặt silic | Polyme liên kết ngang xyclopentasiloxan/dimethicon/dimethicon/PEG-10/15            | 3       |
| Chất hoạt động bề mặt silic | Xetyl PEG/PPG-10/1 dimethicon/pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydroxinamat | 0,3     |
| Dầu silic                   | Dimethicon                                                                         | 10      |

Kích thước hạt trung bình của các hạt lỏng được chứa trong ví dụ 1 tạo ra được

là khoảng 20  $\mu\text{m}$ . Fig. 4 là việc tạo ảnh của ví dụ 1 bằng cách sử dụng kính hiển vi (Nikon, tên kiểu máy: Kính hiển vi Eclipse 80i). Như được minh họa trên Fig. 4, có thể xác minh được rằng chế phẩm mỹ phẩm theo một phương án của sáng chế có dạng bào chế đa nhũ tương bao gồm pha bên trong – pha bên ngoài – pha ngoài cùng, và có cấu trúc trong đó khoảng cách giữa các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài là 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, mà rất sát nhau.

[Ví dụ thử nghiệm 2]

Theo một ví dụ, để xác minh sự khác biệt về độ ổn định dạng bào chế theo thành phần của các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài được chứa trong chế phẩm theo sáng chế, thử nghiệm sau được thực hiện.

Thứ nhất, các chế phẩm khác được bào chế bằng cách chỉ tách phần nước mà có thể bị kết đông khi kết đông từ bảng 1 của ví dụ thử nghiệm 1 và điều chỉnh thành phần của etanol và chất làm ẩm như được thể hiện trong bảng 2. Sau đó, các chế phẩm bào chế được tương ứng được bảo quản trong tủ lạnh ở  $-15^{\circ}\text{C}$  trong 4 tuần. Các lượng tương ứng trong bảng sau chỉ % khối lượng so với 100% khối lượng của tổng khối lượng của phần nước được tách ra.

Bảng 2

|                                | Ví dụ 2 | Ví dụ 3 | Ví dụ 4 | Ví dụ 5 | Ví dụ 6 | Ví dụ 7 | Ví dụ 8 |
|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Nước tinh khiết (nước khử ion) | 89      | 87      | 85      | 80      | 77      | 75      | 73      |
| Glyxerin                       | 1       | 3       | 5       | 10      | 13      | 13      | 13      |
| Butylen glycol                 | 7       | 7       | 7       | 7       | 7       | 7       | 7       |
| Etanol                         | 3       | 3       | 3       | 3       | 3       | 5       | 7       |

Kết quả thể hiện rằng, như được thể hiện trên Fig. 5, khi các lượng polyol và etanol trở nên cao hơn, điểm nóng chảy trở nên thấp, vì vậy dạng bào chế của chế phẩm được duy trì một cách ổn định và trong suốt. Điều này có nghĩa là khi bào chế chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương theo sáng chế, khi các lượng polyol và etanol trở nên cao hơn trong khoảng định trước, không có sự mở rộng của pha bên trong và pha bên ngoài xảy ra, và nhờ đó các hạt lỏng không bị vỡ, và dạng bào chế có thể được duy trì một cách ổn định.

[Ví dụ thử nghiệm 3]

Theo một ví dụ, để xác minh sự khác biệt về độ ổn định dạng bào chế theo khoảng cách trung bình giữa các hạt lỏng lân cận được chứa trong chế phẩm theo sáng chế, thử nghiệm sau được thực hiện.

Các chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương được bào chế bằng cách tạo ra các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài với thành phần như được thể hiện trong ví dụ 1 của bảng 1, và sau đó, đưa chúng vào trong chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic và dầu silic, mà là phần pha ngoài cùng, sao cho các lượng của các hạt lần lượt là 30% khối lượng, 50% khối lượng, 70% khối lượng, 80% khối lượng, 85% khối lượng và 90% khối lượng, so với tổng khối lượng chế phẩm (bảng 3).

Các chế phẩm mỹ phẩm bào chế được tương ứng được chụp ảnh bằng kính hiển vi (Nikon®, kiểu máy: Kính hiển vi Eclipse 80i), và khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận quan sát được trong ảnh soi kính hiển vi được phân tích, và trong bản mô tả này, khoảng cách giữa các hạt lỏng được tính theo Phương trình 1.

[Phương trình 1]

Khoảng cách giữa các hạt lỏng =  $(A)-(r+R)$

trong đó trong Phương trình 1, A là khoảng cách giữa các tâm của hai hạt lỏng lân cận đo được 24 giờ sau khi bào chế chế phẩm, và r và R là bán kính tương ứng của hai hạt lỏng lân cận đo được trên cùng một đường với A.

Trong bảng sau đây, các lượng của các thành phần tương ứng chỉ % khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm.

Bảng 3

|                                                                         | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 | Ví dụ so sánh 3 | Ví dụ so sánh 4 | Ví dụ 9 | Ví dụ 10 |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|----------|
| Các lượng của pha bên trong và pha bên ngoài (% khối lượng)             | 30              | 50              | 70              | 80              | 85      | 90       |
| Polyme liên kết ngang xyclopentasiloxan/dimethicon/dimethicon/PEG-10/15 | 3               | 3               | 3               | 3               | 3       | 3        |
| Xetyl PEG/PPG-10/1 dimethicon / pentaerythrityl tetra-di-t-butyl        | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3             | 0,3     | 0,3      |

|                                                                                        |                              |                              |                              |                         |                              |                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| hydroxyhydroxinamat                                                                    |                              |                              |                              |                         |                              |                              |
| Dimethicon                                                                             | 66,7                         | 46,7                         | 26,7                         | 16,7                    | 11,7                         | 6,7                          |
| Độ ổn định                                                                             | Bị tách ngay sau khi bào chế | Bị tách ngay sau khi bào chế | Bị tách ngay sau khi bào chế | Bị tách                 | Ổn định                      | Ổn định                      |
| Trị số trung bình ( $\mu\text{m}$ ) của khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận          | Lớn hơn 5 $\mu\text{m}$      | Lớn hơn 5 $\mu\text{m}$      | Lớn hơn 5 $\mu\text{m}$      | Lớn hơn 5 $\mu\text{m}$ | 5 $\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn | 5 $\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn |
| Tổng cộng diện tích của các hạt lỏng so với toàn bộ diện tích của ảnh soi kính hiển vi | Nhỏ hơn 80%                  | Nhỏ hơn 80%                  | Nhỏ hơn 80%                  | Nhỏ hơn 80%             | 80% hoặc lớn hơn             | 80% hoặc lớn hơn             |

Fig. 6 là ảnh soi kính hiển vi được chụp bằng cách khuấy và lấy mẫu các lượng tách ra để chụp ảnh qua kính hiển vi sau khi bào chế ví dụ so sánh 2, Fig. 7 là ảnh soi kính hiển vi được chụp bằng cách khuấy và lấy mẫu các lượng tách ra để chụp ảnh qua kính hiển vi sau khi bào chế ví dụ so sánh 4, và Fig. 8 là ảnh soi kính hiển vi được chụp bằng cách khuấy và lấy mẫu các lượng tách ra để chụp ảnh qua kính hiển vi sau khi bào chế ví dụ 10, trong đó đường mũi tên là đường được vẽ đi qua tâm của hạt của các hạt lỏng lân cận để đo khoảng cách giữa các hạt. Kết quả là, như được thể hiện trên Fig. 9, trong trường hợp các dạng bào chế (các ví dụ so sánh 1 đến 3) trong đó khoảng cách giữa các hạt lỏng lân cận được chứa trong chế phẩm là lớn hơn 5  $\mu\text{m}$  và tổng cộng diện tích của các hạt lỏng là đã nhỏ hơn 80% so với toàn bộ diện tích, hiện tượng tách pha được quan sát thấy ngay sau khi bào chế, và trong trường hợp ví dụ so sánh 4, hiện tượng tách được quan sát thấy sau 1 giờ ở 25°C. Tuy nhiên, có thể xác minh được rằng trong dạng bào chế trong đó khoảng cách giữa các hạt lỏng lân cận là 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn (ví dụ 10), mà là một phương án của sáng chế, hiện tượng tách không quan sát được, và do đó, dạng bào chế này được duy trì một cách ổn định. Tổng cộng diện tích của các hạt lỏng được tính bằng cách sử dụng chương trình phần mềm phân tích ảnh Image-Pro® 10 (Nhà sản xuất: MEDIA CYBERNETICS). Trong ảnh soi kính hiển vi của ví dụ 10, để tính tổng cộng diện tích của các hạt lỏng so với toàn bộ diện tích của ảnh, ảnh được chuyển sang đen trắng, sau đó, ngưỡng được áp dụng để chỉ trích một phần trên trị số

nhất định, tức là, vùng không phải các hạt lỏng, và tỷ lệ phần trăm của diện tích này được tính. Fig. 10 thể hiện các phần không phải các hạt lỏng màu xanh lam, trong ảnh. Tổng các điểm ảnh của tệp tin ảnh là  $640 \times 480 \text{ px}^2 = 307200 \text{ px}^2$ , và trị số đo được trong vùng màu xanh lam là  $35976 \text{ px}^2$  (được làm tròn đến chữ số thập phân thứ tư), là 11,72% của tổng diện tích. Từ kết quả này, có thể thấy được rằng tổng diện tích của các hạt lỏng là 88,28% so với tổng diện tích của ảnh soi kính hiển vi của Fig. 10.

[Ví dụ thử nghiệm 4]

Cảm giác nhờn và cảm giác độ dày, mà là các cảm giác khi sử dụng chế phẩm theo một phương án của sáng chế, được xác minh bằng cách đánh giá cảm giác sử dụng kỹ thuật T-CATA (Temporal Check-All-That-Apply - Kiểm tra tạm thời tất cả những cái được áp dụng vào) .

Để làm một phương án của sáng chế, ví dụ 1 được sử dụng. Để làm ví dụ so sánh, chế phẩm nhũ tương W/S bao gồm chế phẩm sau đây [bảng 4] (ví dụ so sánh 5) được bào chế theo phương pháp bào chế thường được sử dụng.

Trong bảng sau đây, các lượng của các thành phần tương ứng chỉ % khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm.

Bảng 4

|                                                                                    | Ví dụ so sánh 5 |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Nước tinh khiết (Nước)                                                             | Đến 100         |
| Glyxerin                                                                           | 15              |
| Natri clorua                                                                       | 1               |
| Etanol                                                                             | 7               |
| Polyme liên kết ngang<br>xyclopentasiloxan/dimethicon/dimethicon/PEG-10/15         | 3               |
| Dimethicon                                                                         | 10              |
| Xetyl PEG/PPG-10/1 dimethicon/pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydroxinamat | 0,3             |
| Etylhexylglyxerin                                                                  | 0,05            |

#### Đánh giá cảm giác nhờn

6 bảng của các chuyên gia chăm sóc da đánh giá cảm giác nhờn của ví dụ 1 và ví dụ so sánh 5 hai lần. Cẳng tay được ký hiệu bằng một vòng tròn có đường kính 5 cm, và 50  $\mu\text{l}$  các chế phẩm tương ứng được phân tán trên vùng nhất định và được áp dụng bằng cách cán trong 2 phút bằng cách sử dụng ngón trỏ, và sau đó, nó được đánh giá

xem đặc tính tương ứng có được nhận thấy mỗi 5 giây hay không trong 120 giây.

Kết quả là, như được thể hiện trên Fig. 11, cảm giác nhờn của ví dụ so sánh 5 được giảm liên tục trong thời gian đánh giá là 120 giây, còn nhờn cảm giác của ví dụ 1 tăng do dầu trong hạt nước vỡ ra 10 giây sau khi áp dụng và dầu được chứa trong pha ngoài cùng tiếp xúc với da, và do dầu, cảm giác nhờn không giảm thậm chí 40 giây sau khi áp dụng. Điều này có nghĩa là sáng chế tạo ra tác dụng làm ẩm cao.

#### Đánh giá cảm giác độ dày

6 bảng của các chuyên gia chăm sóc da đánh giá cảm giác độ dày của ví dụ 1 và ví dụ so sánh 5 hai lần. Cẳng tay được ký hiệu bằng một vòng tròn có đường kính 5 cm, và 50  $\mu$ l các chế phẩm tương ứng được phân tán trên vùng nhất định và được áp dụng bằng cách cán trong 2 phút bằng cách sử dụng ngón trỏ, và sau đó, nó được đánh giá xem đặc tính tương ứng có được nhận thấy mỗi 5 giây hay không trong 120 giây.

Kết quả là, như được thể hiện trên Fig. 12, cảm giác độ dày của ví dụ so sánh 5 được giảm rõ rệt sau khi áp dụng chế phẩm, còn cảm giác độ dày của ví dụ 1 được duy trì cho đến 80 giây sau khi áp dụng, và cảm giác độ dày được duy trì thậm chí 120 giây sau khi áp dụng là cao hơn so với cảm giác độ dày của ví dụ so sánh 5. Điều này có nghĩa là dầu được chứa trong pha ngoài cùng của chế phẩm theo một phương án của sáng chế tạo ra tác dụng làm ẩm cao.

#### [Ví dụ thử nghiệm 5]

Để làm một phương án của sáng chế, chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương, chứa, dưới dạng thành phần hiệu quả, thymol trimetoxysinamat (Melasolv<sup>TM</sup>, AMOREPACIFIC CORPORATION) ở pha bên trong, được bào chế với thành phần của bảng 5. Phương pháp bào chế là giống như phương pháp bào chế đối với ví dụ thử nghiệm 1, ngoại trừ rằng nhiệt độ nhũ hóa thứ nhất là nhiệt độ cao là 70°C.

Trong bảng sau đây, các lượng của các thành phần tương ứng chỉ % khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm.

Bảng 5

|             |                                | Ví dụ 10 |
|-------------|--------------------------------|----------|
| Dung môi    | Nước tinh khiết (nước khử ion) | Đến 100  |
| Chất làm ẩm | Glyxerin                       | 13       |
| Chất làm ẩm | Butylen glycol                 | 7        |

|                             |                                                                                    |      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Dung môi                    | Etanol                                                                             | 7    |
| Chất làm đặc                | Các acrylat/polyme liên kết ngang C10-30 alkyl acrylat                             | 0,09 |
| Chất làm đặc                | Carbome                                                                            | 0,09 |
| Chất làm mềm                | Triglycerit caprylic/capric                                                        | 4    |
| Chất làm mềm                | Xetyl etylhexanoat                                                                 | 3    |
| Thành phần chính làm trắng  | Thymol trimetoxysinamat                                                            | 0,1  |
| Chất trung hòa              | Trometamin                                                                         | 0,09 |
| Chất hoạt động bề mặt silic | Polyme liên kết ngang xyclopentasiloxan/dimethicon/dimethicon/PEG-10/15            | 3    |
| Chất hoạt động bề mặt silic | Xetyl PEG/PPG-10/1 dimethicon/pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydroxinamat | 0,3  |
| Dầu silic                   | Dimethicon                                                                         | 10   |

Để làm ví dụ so sánh để xác minh độ ổn định dạng bào chế được cải thiện của ví dụ 10 bào chế được, chế phẩm nhũ tương O/W điển hình (ví dụ so sánh 6) được bào chế. Trong khi bảo quản các chế phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương (O/W/S) của ví dụ 10 và dạng bào chế nhũ tương điển hình (W/S) của ví dụ so sánh 6 trong 12 tuần dưới điều kiện khắc nghiệt ở 40°C, các độ chuẩn kết tủa của Melasolv™, mà là thành phần hiệu quả được bao gồm trong pha bên trong của các dạng bào chế tương ứng, được quan sát. Bảng 6 sau thể hiện % khối lượng của Melasolv™ so với khối lượng ban đầu của Melasolv™ 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, 16 tuần và 24 tuần sau khi bảo quản dưới dạng trị số trung bình thu được bằng các thí nghiệm được lặp lại ba lần. Từ thực tế rằng trong dạng bào chế đa nhũ hóa (O/W/S) của ví dụ 10, % khối lượng của Melasolve™ so với khối lượng ban đầu của Melasolve™ được duy trì gần 100% khối lượng, có thể thấy được rằng Melasolve™ không bị kết tủa và được chứa một cách ổn định trong dạng bào chế. Mức độ thay đổi theo % khối lượng của Melasolve™ theo thời gian được gây ra bởi sự trích mẫu và độ sai lệch thử nghiệm, và hàm lượng thực tế không thay đổi.

Bảng 6

|                  | 4 tuần            | 8 tuần            | 12 tuần           | 16 tuần           | 24 tuần           |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Ví dụ 10 (O/W/S) | 95,80% khối lượng | 98,60% khối lượng | 99,20% khối lượng | 98,90% khối lượng | 99,10% khối lượng |



Tiếp theo, trong khi bảo quản các chế phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương (O/W/S) của ví dụ 10 và dạng bào chế nhũ tương điển hình (W/S) của ví dụ so sánh 6 ở nhiệt độ thấp là  $-20^{\circ}\text{C}$ , các độ chuẩn kết tủa của Melasolv<sup>TM</sup>, mà là thành phần hiệu quả được bao gồm trong pha bên trong của các dạng bào chế tương ứng, được quan sát bằng cách sử dụng kính hiển vi (Nikon®, kiểu máy: Kính hiển vi Eclipse 80i). Ảnh bên phải là ảnh phân cực của ảnh bên trái. Kết quả là, trong dạng bào chế nhũ tương điển hình (W/S) của ví dụ so sánh 6, sự kết tủa (mũi tên) của Melasolv<sup>TM</sup> được quan sát thấy 2 tuần sau khi bảo quản ở nhiệt độ thấp (Fig. 13), còn trong dạng bào chế đa nhũ tương (O/W/S) của ví dụ 10, Melasolv<sup>TM</sup> không kết tủa thậm chí 4 tuần sau khi bảo quản ở nhiệt độ thấp (Fig. 14). Điều này có nghĩa là dạng bào chế đa nhũ tương theo sáng chế có thể chứa một cách ổn định thành phần hiệu quả như Melasolv<sup>TM</sup>, mà có độ hòa tan thấp và sự kết tủa xảy ra rõ vì điều này, mà không kết tủa. Sáng chế có thể đề xuất các phương án sau làm ví dụ.

Phương án thứ nhất có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương, bao gồm: các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài; và pha ngoài cùng, trong đó chế phẩm mỹ phẩm này thỏa mãn một hoặc nhiều trong số (i) đến (iii) sau:

(i) khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận được phân bố trong dạng bào chế là 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, và khoảng cách này được tính đối với các hạt lỏng có kích thước hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2  $\mu\text{m}$  đến 50  $\mu\text{m}$ , khoảng cách giữa các hạt lỏng được tính theo Phương trình 1 sau:

[Phương trình 1]

$$\text{Khoảng cách giữa các hạt lỏng} = (A) - (r+R)$$

trong đó trong Phương trình 1, A là khoảng cách giữa các tâm của hai hạt lỏng lân cận của chế phẩm, và r và R là bán kính tương ứng của hai hạt lỏng lân cận đo được trên cùng một đường với A;

(ii) trong ảnh soi kính hiển vi thu được bằng cách chụp ảnh chế phẩm, tổng diện tích của các hạt lỏng được phân bố trong dạng bào chế so với 100% tổng diện tích của ảnh là 80% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 100%, ảnh soi kính hiển vi được chụp ở độ phóng đại là 1000; và

(iii) lượng các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài là lớn hơn 80% khối lượng đến nhỏ hơn 100% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm.

Phương án thứ hai có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án thứ nhất, trong đó dạng bào chế đa nhũ tương bao gồm pha bên trong mà là pha dầu; pha bên ngoài mà là pha nước; và pha ngoài cùng bao gồm dầu trên cơ sở silic.

Phương án thứ ba có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án thứ nhất hoặc phương án thứ hai, trong đó pha bên trong bao gồm một hoặc nhiều dầu trong số dầu trên cơ sở este, dầu trên cơ sở hydrocacbon, dầu có nguồn gốc tự nhiên, và dầu trên cơ sở silic.

Phương án thứ tư có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ ba, trong đó pha bên trong bao gồm một hoặc nhiều dầu được chọn từ nhóm bao gồm squalan, triglycerit caprylic/capric, xetyl etylhexanoat, 2-octyldodecanol, và pentaerythritol tetra-2-etylhexanoat.

Phương án thứ năm có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ tư, trong đó pha bên trong bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm thymol trimetoxysinamat, vitamin tan trong dầu, thành phần có hoạt tính sinh học tan trong chất béo, cam thảo tan trong dầu và polyphenol.

Phương án thứ sáu có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ năm, trong đó vitamin tan trong dầu bao gồm một hoặc nhiều trong số retinol và tocopherol.

Phương án thứ bảy có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ sáu, trong đó thành phần có hoạt tính sinh học tan trong chất béo bao gồm một hoặc nhiều trong số axit linolenic và glycolipit.

Phương án thứ tám có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ bảy, trong đó pha bên ngoài bao gồm polyol; hoặc polyol, và một hoặc nhiều trong số chất làm đặc và dung môi.

Phương án thứ chín có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ tám, trong đó polyol bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol, polypropylen glycol, dipropylen glycol, propylen glycol, butylen glycol, glyxerin, polyglyxerin-3, propandioli,

sorbitol, erythritol, xylitol, maltitol, etylhexandiol, 1,2-hexandiol, PEG/PPG/polybutylen glycol-8/5/3 glyxerin và pentylen glycol.

Phương án thứ mười có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ chín, trong đó lượng polyol thỏa mãn một hoặc nhiều khoảng trong số từ 1% khối lượng đến 30% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm; và từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng so với tổng khối lượng pha bên ngoài.

Phương án thứ mười một có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười, trong đó dung môi bao gồm một hoặc nhiều trong số nước và etanol.

Phương án thứ mười hai có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười một, trong đó lượng etanol thỏa mãn một hoặc nhiều khoảng trong số từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm; và từ 5% khối lượng đến 12% khối lượng so với tổng khối lượng pha bên ngoài.

Phương án thứ mười ba có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười hai, trong đó chất làm đặc bao gồm một hoặc nhiều trong số polyme trên cơ sở polyacrylat và chất làm đặc tự nhiên.

Phương án thứ mười bốn có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười ba, trong đó polyme trên cơ sở polyacrylat bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm carbome, acrylat/polyme liên kết ngang C10-30 alkyl acrylat, copolyme amoni acryloyl dimetyltaurat/VP, copolyme hydroxyletylacrylat/natri acryloyl dimetyltaurat, natri polyacrylat và polyacrylat-13.

Phương án thứ mười lăm có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười bốn, trong đó chất làm đặc bao gồm carbome và polyme trên cơ sở polyacrylat có mạch kỵ nước.

Phương án thứ mười sáu có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười lăm, trong đó tỷ lệ khối lượng của carbome và polyme trên cơ sở polyacrylat có mạch kỵ nước là 1:0,5 đến 1,5.

Phương án thứ mười bảy có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất

kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười sáu, trong đó lượng chất làm đặc thỏa mãn một hoặc nhiều khoảng trong số từ 0,01 đến 1,0% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm; và từ 0,02 đến 1,3% khối lượng so với tổng khối lượng pha bên ngoài.

Phương án thứ mười tám có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười bảy, trong đó dầu trên cơ sở silic bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dimethicon, trimethicon, metyltrimethicon, phenyltrimethicon, amodimethicon, xyclomethicon, dimethiconol, vinyltrimethicon, propoxytetrametylpiperidinyl dimethicon, xyclotetrasiloxan, xyclopentasiloxan, xyclohexasiloxan, metyletedimetylsilan và copolyme của chúng.

Phương án thứ mười chín có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười tám, trong đó mặt phân cách của pha ngoài cùng và pha bên ngoài còn bao gồm chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic.

Phương án thứ hai mươi có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ mười chín, trong đó chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic có HLB (cân bằng chất ưa nước-chất ưa chất béo) là 7 hoặc nhỏ hơn.

Phương án thứ hai mươi một có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ hai mươi, trong đó chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyme liên kết ngang xyclopentasiloxan/dimethicon/dimethicon/PEG-10/15, xetyl PEG/PPG-10/1 dimethicon/pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydroxinamat, polyme liên kết ngang lauryl dimethicon/polyglyxerin-3, lauryl polyglyxeryl-3 polydimetylsiloxyetyl dimethicon, polyglyxeryl-3 polydimetylsiloxyetyl dimethicon, polyglyxeryl-3 disiloxan dimethicon và polyme liên kết ngang dimethicon/polyglyxerin-3.

Phương án thứ hai mươi hai có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ hai mươi một, trong đó pha ngoài cùng không bao gồm chất làm đặc.

Phương án thứ hai mươi ba có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ hai mươi hai, trong đó tổng lượng của pha bên trong và pha bên ngoài là 85% khối lượng đến 95% khối lượng so với tổng

khối lượng chế phẩm.

Phương án thứ hai mươi tư có thể đề xuất chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ hai mươi ba, trong đó chế phẩm mỹ phẩm này là để làm ẩm da.

Phương án thứ hai mươi lăm có thể đề xuất việc sử dụng chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ hai mươi tư, làm mỹ phẩm.

Phương án thứ hai mươi sáu có thể đề xuất việc sử dụng chế phẩm mỹ phẩm theo phương án thứ hai mươi lăm, trong đó mỹ phẩm này để làm ẩm da.

Phương án thứ hai mươi bảy có thể đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm mỹ phẩm theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ nhất đến phương án thứ hai mươi tư, bao gồm bước bào chế các hạt lỏng bằng cách đưa pha bên trong vào trong pha bên ngoài; và bước làm ổn định bằng cách đưa các hạt lỏng vào trong pha ngoài cùng.

Phương án thứ hai mươi tám có thể đề xuất phương pháp bào chế theo phương án thứ hai mươi bảy, trong đó bước bào chế các hạt lỏng bao gồm bước nhũ hóa thứ nhất là bào chế các hạt lỏng dầu trong nước bằng cách đưa thành phần pha bên ngoài bao gồm polyol và chất làm đặc vào trong dung môi làm pha bên ngoài và phân tán nó, và sau đó, đưa thành phần dầu bao gồm dầu, v.v. vào trong pha bên ngoài.

Phương án thứ hai mươi chín có thể đề xuất phương pháp bào chế theo một hoặc nhiều trong số phương án thứ hai mươi bảy và phương án thứ hai mươi tám, trong đó bước nhũ hóa thứ nhất bao gồm, ví dụ, đưa dầu vào trong pha bên ngoài và khuấy nó ở 2.000 đến 5.000 vòng/phút trong 1 đến 5 phút.

Phương án thứ ba mươi có thể đề xuất phương pháp bào chế theo một hoặc nhiều trong số phương án thứ hai mươi bảy đến phương án thứ hai mươi chín, trong đó bước làm ổn định bao gồm bước nhũ hóa thứ hai là làm ổn định bằng cách đưa các hạt lỏng vào trong pha ngoài cùng bao gồm dầu trên cơ sở silic và chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic.

Phương án thứ ba mươi một có thể đề xuất phương pháp bào chế theo phương án bất kỳ trong số phương án thứ hai mươi bảy đến phương án thứ ba mươi, trong đó bước nhũ hóa thứ hai được thực hiện bằng phương pháp nhũ hóa HIPE (nhũ tương pha nội cao).

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm mỹ phẩm có dạng bào chế đa nhũ tương, bao gồm: các hạt lỏng bao gồm pha bên trong mà là pha dầu, và pha bên ngoài mà là pha nước; và pha ngoài cùng bao gồm dầu trên cơ sở silic,

trong đó pha bên ngoài bao gồm polyol, chất làm đặc và dung môi,

trong đó chế phẩm này chứa polyol với lượng từ 1% khối lượng đến 30% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm, và

trong đó chế phẩm mỹ phẩm này thỏa mãn cả (i) và (ii) sau:

(i) khoảng cách giữa hai hạt lỏng lân cận được phân bố trong dạng bào chế là 5  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, và khoảng cách này được tính đối với các hạt lỏng có kích thước hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2  $\mu\text{m}$  đến 50  $\mu\text{m}$ , khoảng cách giữa các hạt lỏng được tính theo Phương trình 1 sau:

[Phương trình 1]

Khoảng cách giữa các hạt lỏng =  $(A)-(r+R)$

trong đó trong Phương trình 1, A là khoảng cách giữa các tâm của hai hạt lỏng lân cận của chế phẩm, và r và R là bán kính tương ứng của hai hạt lỏng lân cận đo được trên cùng một đường với A; và

(ii) trong ảnh soi kính hiển vi thu được bằng cách chụp ảnh chế phẩm, tổng diện tích của các hạt lỏng được phân bố trong dạng bào chế so với tổng diện tích của ảnh là 80% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 100%, ảnh soi kính hiển vi được chụp ở độ phóng đại là 1000.

2. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó lượng các hạt lỏng bao gồm pha bên trong và pha bên ngoài là lớn hơn 80% khối lượng đến nhỏ hơn 100% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm.

3. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó pha bên trong bao gồm một hoặc nhiều dầu trong số dầu trên cơ sở este, dầu trên cơ sở hydrocacbon, dầu có nguồn gốc tự nhiên, và dầu trên cơ sở silic.

4. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 3, trong đó pha bên trong bao gồm một hoặc nhiều dầu được chọn từ nhóm bao gồm squalan, triglycerit caprylic/capric, xetyl ethylhexanoat, 2-octyldodecanol, và pentaerythritol tetra-2-ethylhexanoat.
5. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó pha bên trong bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm thymol trimetoxysinamat, vitamin tan trong dầu, thành phần có hoạt tính sinh học tan trong chất béo, cam thảo tan trong dầu và polyphenol.
6. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 5, trong đó vitamin tan trong dầu bao gồm một hoặc nhiều trong số retinol và tocopherol.
7. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 5, trong đó thành phần có hoạt tính sinh học tan trong chất béo bao gồm một hoặc nhiều trong số axit linolenic và glycolipit.
8. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó polyol bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol, polypropylen glycol, dipropylen glycol, propylen glycol, butylen glycol, glyxerin, polyglyxerin-3, propandiol, sorbitol, erythritol, xylitol, maltitol, etylhexandiol, 1,2-hexandiol, PEG/PPG/polybutylen glycol-8/5/3 glyxerin, và pentylen glycol.
9. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó lượng polyol thỏa mãn từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng so với tổng khối lượng pha bên ngoài.
10. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó dung môi bao gồm một hoặc nhiều chất trong số nước và etanol.
11. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 10, trong đó lượng etanol thỏa mãn một hoặc nhiều khoảng trong số từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm; và từ 5% khối lượng đến 12% khối lượng so với tổng khối lượng pha bên ngoài

12. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó chất làm đặc bao gồm một hoặc nhiều chất trong số polyme trên cơ sở polyacrylat và chất làm đặc tự nhiên.
13. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 12, trong đó polyme trên cơ sở polyacrylat bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm carbome, acrylat/polyme liên kết ngang C10-30 alkyl acrylat, copolyme amoni acryloyl dimetyltaurat/VP, copolyme hydroxyletylacrylat/natri acryloyl dimetyltaurat, natri polyacrylat và polyacrylat-13.
14. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó chất làm đặc bao gồm carbome và polyme trên cơ sở polyacrylat có mạch kỵ nước.
15. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 14, trong đó tỷ lệ khối lượng của carbome và polyme trên cơ sở polyacrylat có mạch kỵ nước là 1:0,5 đến 1,5.
16. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó lượng chất làm đặc thỏa mãn một hoặc nhiều khoảng trong số từ 0,01 đến 1,0% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm; và từ 0,02 đến 1,3% khối lượng so với tổng khối lượng pha bên ngoài.
17. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó dầu trên cơ sở silic bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm dimethicon, trimethicon, metyltrimethicon, phenyltrimethicon, amodimethicon, xyclomethicon, dimethiconol, vinyl dimethicon, propoxytetrametylpiperidinyl dimethicon, xyclotetrasiloxan, xyclopentasiloxan, xyclohexasiloxan, metyletedimetylsilan và copolyme của chúng.
18. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó mặt phân cách của pha ngoài cùng và pha bên ngoài còn bao gồm chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic.
19. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 18, trong đó chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic có HLB (cân bằng chất ưa nước-chất ưa chất béo) là 7 hoặc nhỏ hơn.
20. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 18, trong đó chất hoạt động bề mặt trên cơ sở



silic bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyme liên kết ngang xyclopentasiloxan/dimethicon/dimethicon/PEG-10/15, xetyl PEG/PPG-10/1 dimethicon/pentaerythrityl tetra-di-t-butyl hydroxyhydroxinamat, polyme liên kết ngang lauryl dimethicon/polyglyxerin-3, lauryl polyglyxeryl-3 polydimetylsiloxetyl dimethicon, polyglyxeryl-3 polydimetylsiloxetyl dimethicon, polyglyxeryl-3 disiloxan dimethicon và polyme liên kết ngang dimethicon/polyglyxerin-3.

21. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó pha ngoài cùng không bao gồm chất làm đặc.

22. Chế phẩm mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó tổng lượng của pha bên trong và pha bên ngoài là 85% khối lượng đến 95% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm.

23. Phương pháp bào chế chế phẩm mỹ phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, bao gồm:

bước bào chế các hạt lỏng bằng cách đưa pha bên trong vào trong pha bên ngoài;

và

bước làm ổn định bằng cách đưa các hạt lỏng vào trong pha ngoài cùng.

24. Phương pháp theo điểm 23, trong đó bước bào chế các hạt lỏng bao gồm bước nhũ hóa thứ nhất là bào chế các hạt lỏng dầu trong nước bằng cách đưa thành phần pha bên ngoài bao gồm polyol và chất làm đặc vào trong dung môi làm pha bên ngoài và phân tán nó, và sau đó, đưa thành phần dầu bao gồm dầu vào trong pha bên ngoài.

25. Phương pháp theo điểm 24, trong đó bước nhũ hóa thứ nhất bao gồm, ví dụ, đưa dầu vào trong pha bên ngoài và khuấy nó ở 2.000 đến 5.000 vòng/phút trong 1 đến 5 phút.

26. Phương pháp theo điểm 23, trong đó bước làm ổn định bao gồm bước nhũ hóa thứ hai là làm ổn định bằng cách đưa các hạt lỏng vào trong pha ngoài cùng bao gồm dầu trên cơ sở silic và chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silic.

27. Phương pháp theo điểm 26, trong đó bước nhũ hóa thứ hai được thực hiện bằng phương pháp nhũ hóa HIPE (nhũ tương pha nội cao).

Fig. 1

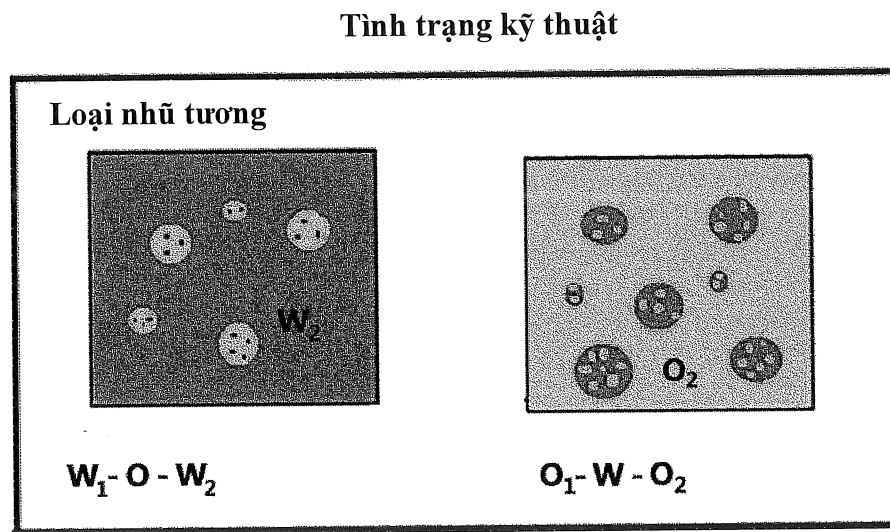


Fig. 2

**Tình trạng kỹ thuật**

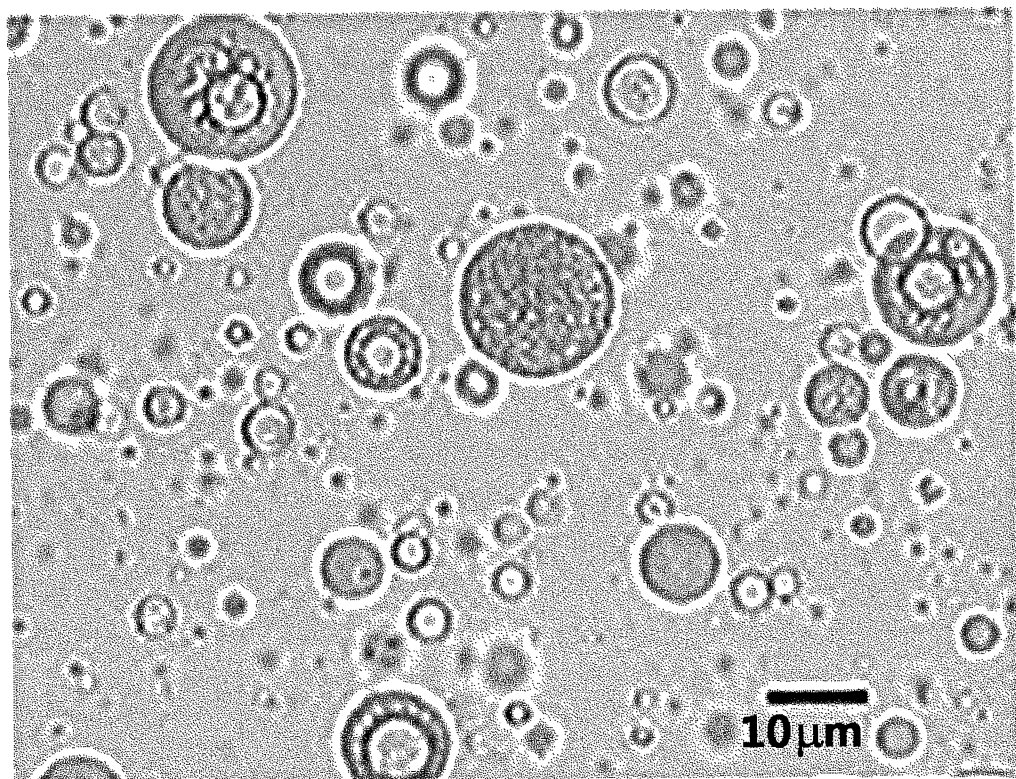


Fig. 3

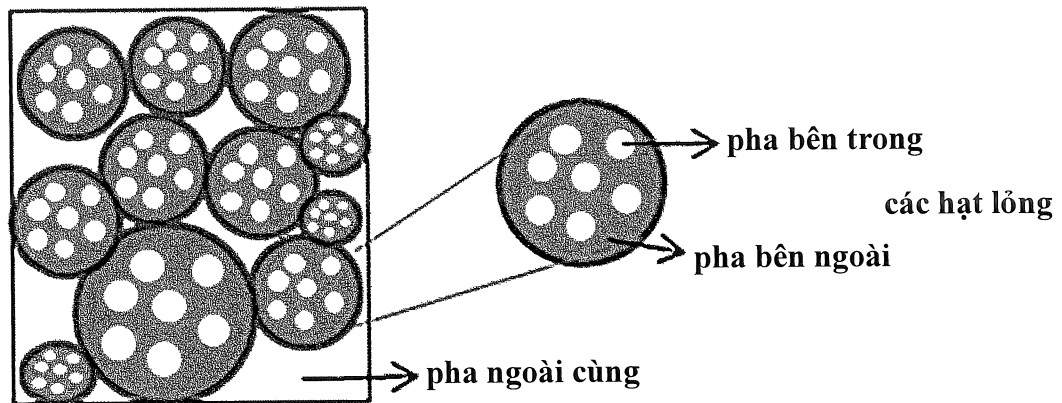


Fig. 4

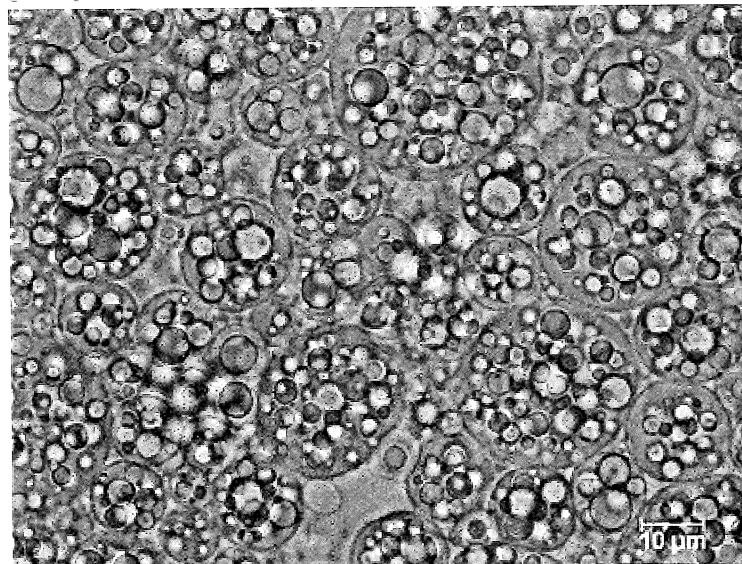


Fig. 5

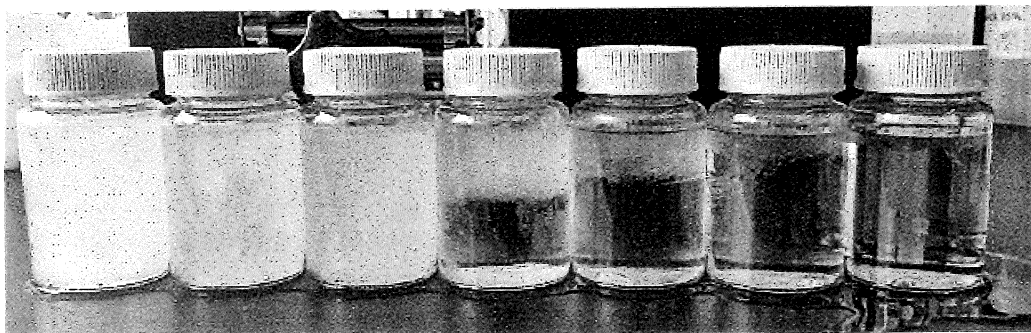


Fig. 6

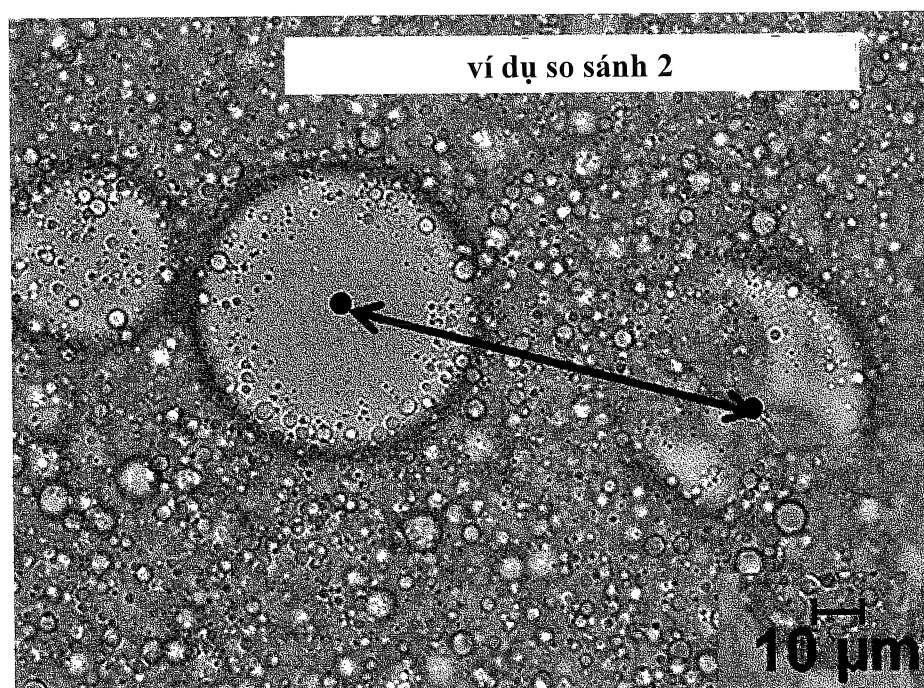


Fig. 7

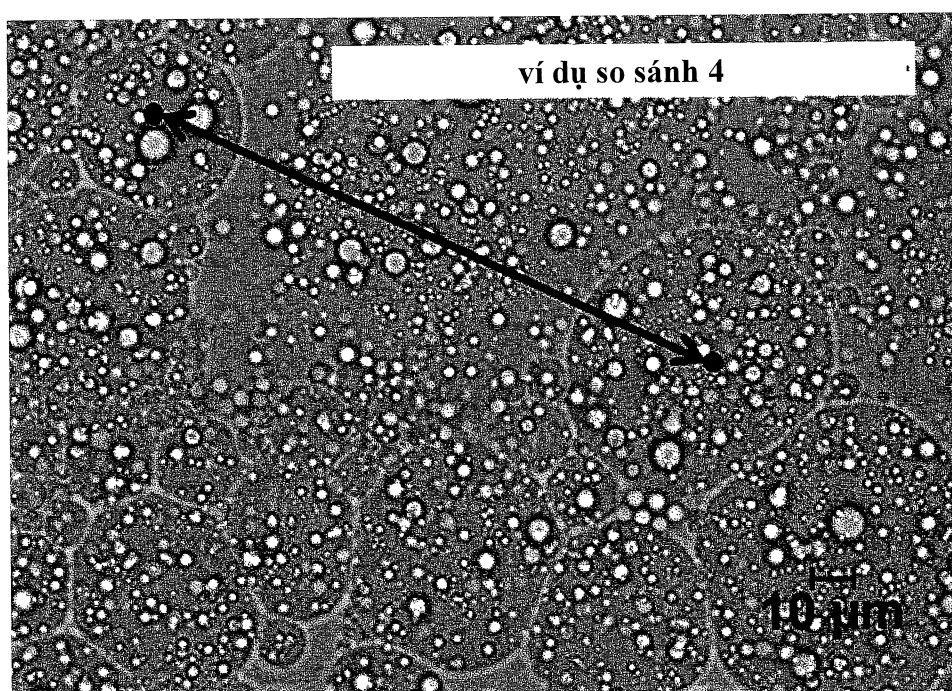




Fig. 8

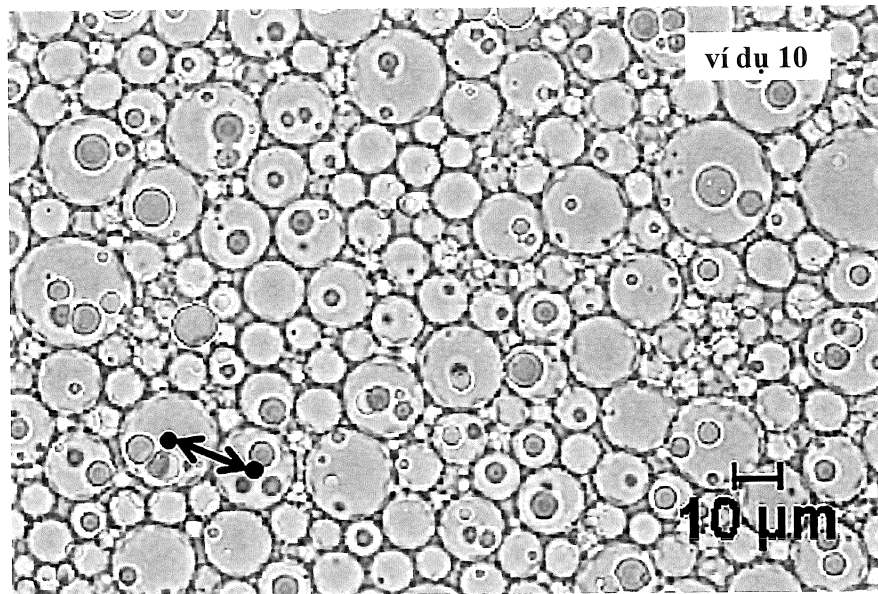


Fig. 9

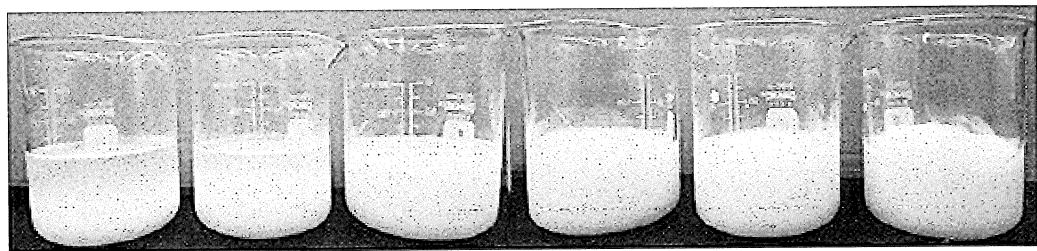


Fig. 10

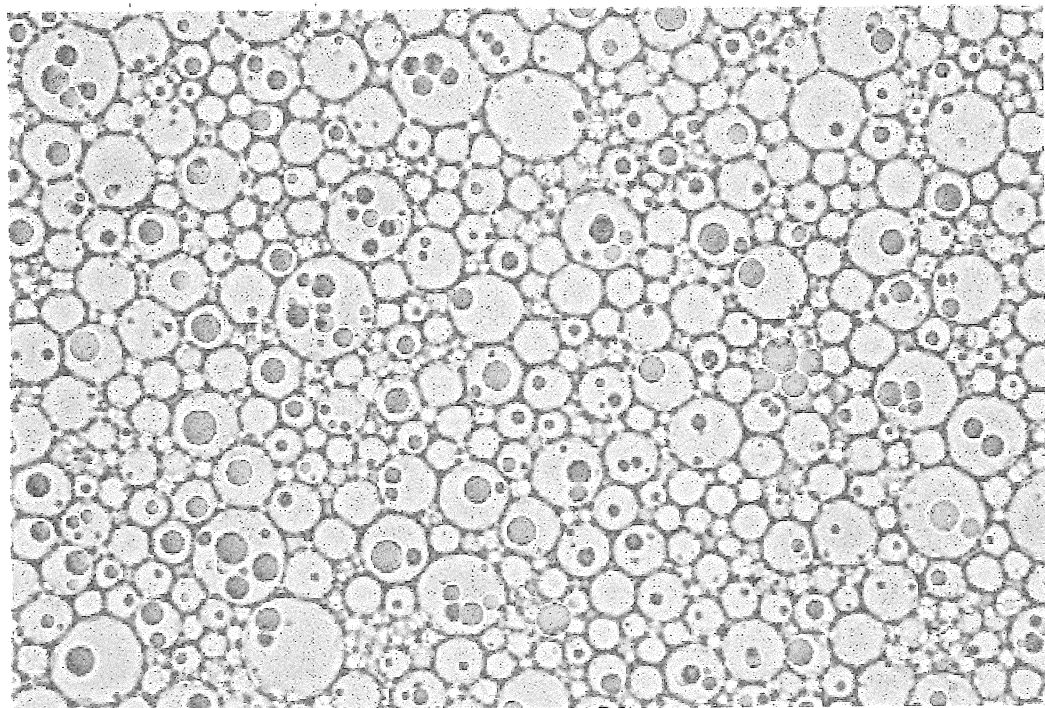


Fig. 11

Cảm giác nhờn

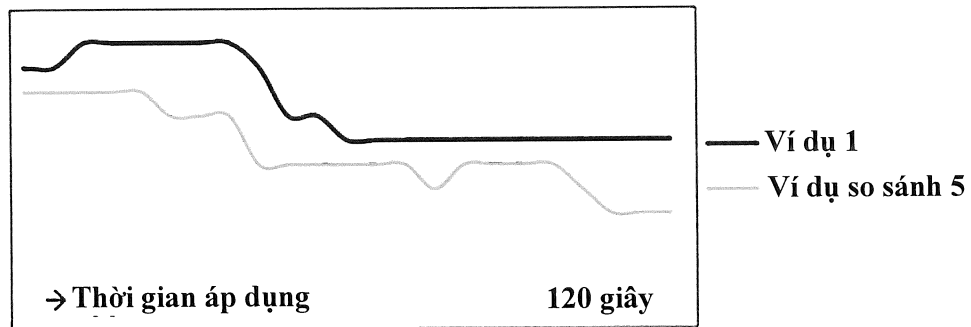


Fig. 12

Cảm giác độ dày



Fig. 13

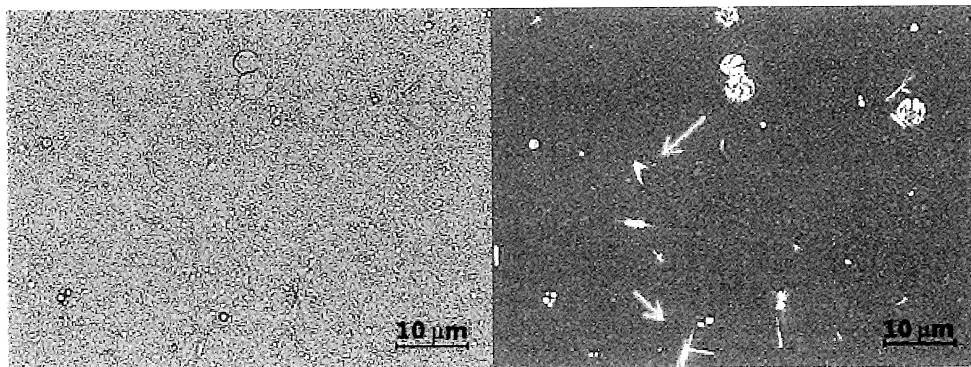


Fig. 14

