



(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)



1-0046029

A61K 31/375; A61K 8/34; A61K 8/67; (13) B

A61K 9/08; A61P 17/10; A61Q 19/08;

(51)^{2020.01} A61P 29/00; A61P 43/00; A61Q 1/00;
A61Q 19/00; A61Q 19/02; A61K 47/10;
A61P 17/18

(21) 1-2020-06019

(22) 29/03/2019

(86) PCT/JP2019/013955 29/03/2019

(87) WO2019/189742 03/10/2019

(30) 2018-069750 30/03/2018 JP

(45) 26/05/2025 446

(43) 25/12/2020 393A

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

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

(72) KITAOKA, Yu (JP); HAGA, Masatoshi (JP).

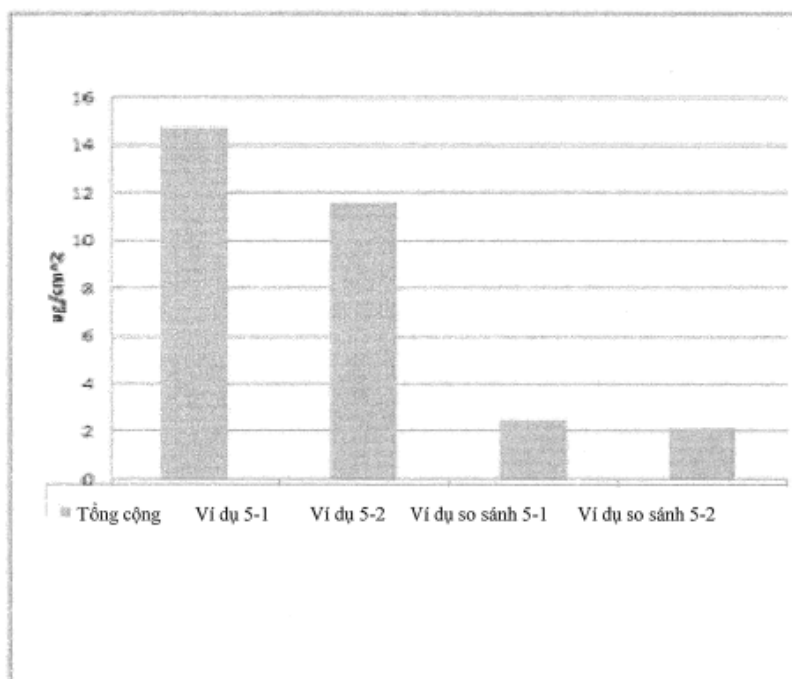
(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG NGOÀI DA CHỨA AXIT ASCORBIC VÀ/HOẶC MUỐI
CỦA NÓ, PHƯƠNG PHÁP NGĂN CHẶN TẠO MÀU VÀ/HOẶC KẾT TỦA TINH
THỂ CỦA CHẾ PHẨM DÙNG NGOÀI DA

(21) 1-2020-06019

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng ngoài da có độ ổn định và cảm giác sử dụng vượt trội. Chế phẩm dùng ngoài da này chứa (A) 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic; (B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon; và (C) 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của nước, có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn, được chuẩn bị. Ngoài ra, chế phẩm dùng ngoài da chứa (A) từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, (B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C); và (C) nước, có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, $(C)/(A) =$ từ 0,2 đến 5, và độ pH từ 2,0 đến 6,0, được chuẩn bị. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp ngăn chặn tạo màu và/hoặc kết tủa tinh thể của chế phẩm dùng ngoài da.

FIG. 1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng ngoài da chứa axit ascorbic và/hoặc muối của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Được biết rằng axit ascorbic thể hiện nhiều tác dụng khác nhau như tác dụng kháng viêm, tác dụng cải thiện mụn trứng cá, tác dụng làm trắng da, tác dụng chống lão hóa, tác dụng chống oxy hóa, tác dụng kích hoạt tế bào bằng cách thúc đẩy tổng hợp các thành phần sinh học như collagen, và tác dụng ngăn chặn độc tính tế bào hoặc tổn hại DNA của tế bào sừng biểu bì bằng tia cực tím, và axit ascorbic được sử dụng rộng rãi như một chế phẩm ngoài da để dự đoán những tác dụng này.

Một số phương pháp để hòa tan ổn định axit ascorbic trong các chế phẩm ngoài da có nước đã được nghiên cứu (ví dụ, Tài liệu sáng chế 1: WO 02/19972 A, Tài liệu sáng chế 2: WO 00/78283 A, Tài liệu sáng chế 3: JP-A-2002-348228, Tài liệu sáng chế 4: JP-A-2005-225865).

Tài liệu có liên quan

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 02/19972 A

Tài liệu sáng chế 2: WO 00/78283 A

Tài liệu sáng chế 3: JP-A-2002-348228

Tài liệu sáng chế 4: JP-A-2005-225865.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là cung cấp chế phẩm dùng ngoài da chứa axit ascorbic có các đặc tính tốt.

Phương tiện giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng ngoài da chứa axit ascorbic và/hoặc muối của nó.

Theo nghiên cứu của các tác giả sáng chế, đã thấy rằng khi axit ascorbic và/hoặc muối của nó được pha trộn, một số sự tạo màu có thể được nhìn thấy từ thời điểm sản xuất, hoặc sự tạo màu có thể được nhìn thấy sau một khoảng thời gian nhất định. Hơn nữa, đã thấy rằng có thể có vấn đề về kết tủa của axit ascorbic trong khi bảo quản ở nhiệt độ thấp và vấn đề về hấp thụ qua da.

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để giải quyết những vấn đề này, và do đó đã thấy rằng chế phẩm dùng ngoài da ngăn chặn tạo màu của chất trên và cũng có sự hấp thụ qua da vượt trội (tính thấm qua da) của axit ascorbic có thể thu được bằng cách chứa (A) 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, (B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon, và (C) 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của nước, và thiết lập thêm hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn, hoặc bằng cách chứa (A) từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, (B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C), và (C) nước, và thiết lập thêm hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, $(C)/(A) =$ từ 0,2 đến

5, và độ pH từ 2,0 đến 6,0, do đó hoàn thành sáng chế này.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất các chế phẩm dùng ngoài da sau.

Mục 1.

Chế phẩm dùng ngoài da chứa:

(A) 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic;

(B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon; và

(C) 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của nước, có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn.

Mục 2.

Chế phẩm dùng ngoài da theo mục 1, trong đó hàm lượng thành phần (B) là 40% khối lượng hoặc lớn hơn.

Mục 3.

Chế phẩm dùng ngoài da theo mục 1 hoặc 2, trong đó hàm lượng axit ascorbic hoặc muối của nó là từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng.

Mục 4.

Chế phẩm dùng ngoài da theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng nước (C) là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Mục 5.

Chế phẩm dùng ngoài da chứa:

(A) từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic

(B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C); và

(C) nước,

chế phẩm có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, (C)/(A) = từ 0,2 đến 5, và độ pH từ 2,0 đến 6,0.

Mục 6.

Chế phẩm dùng ngoài da theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó chế phẩm này chứa thêm butylen glycol và/hoặc rượu bậc thấp.

Mục 7.

Chế phẩm dùng ngoài da theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó thành phần (B) là 1,3-propanediol và/hoặc propylen glycol.

Mục 8.

Chế phẩm dùng ngoài da theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó thành phần (B) chứa ít nhất 1,3-propanediol.

Mục 9.

Chế phẩm dùng ngoài da theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó hàm lượng ethoxydiglycol là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Mục 10.

Chế phẩm dùng ngoài da theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm dùng ngoài da này là chế phẩm dùng ngoài da được hòa tan có độ truyền qua ở bước sóng 700 nm là từ 85% đến 100%.

Mục 11.

Chế phẩm dùng ngoài da theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10, để thúc đẩy sự hấp thụ qua da của axit ascorbic.

Mục 12.

Phương pháp ngăn chặn tạo màu và/hoặc kết tủa tinh thể của chế phẩm dùng ngoài da chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic bằng cách sử dụng kết hợp:

(A) 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic;

(B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon; và

(C) 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của nước, và thiết lập hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn.

Mục 13.

Phương pháp ngăn chặn tạo màu và/hoặc kết tủa tinh thể của chế phẩm dùng ngoài da chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic bằng cách chứa:

(A) từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic,

(B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C); và

(C) nước,

và thiết lập hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, $(C)/(A) =$ từ 0,2 đến 5, và độ pH từ 2,0 đến 6,0.

Tác dụng của sáng chế

Sáng chế này có thể cung cấp chế phẩm dùng ngoài da có độ ổn định vượt trội.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện các kết quả thử nghiệm hấp thụ qua da của các chế phẩm dùng ngoài da của các Ví dụ và Ví dụ so sánh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đơn vị “% khối lượng” của hàm lượng ở đây đồng nghĩa với “g/100 g”.

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế, thứ nhất, là trường hợp trong đó ít nhất

một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn (sau đây, còn được gọi là sáng chế thứ nhất). Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất là chế phẩm dùng ngoài da chứa:

(A) 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic;

(B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon; và

(C) 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của nước, có hàm lượng ethoxydiglycol (dietylen glycol monoethyl ete) nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn.

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất ổn định trong khoảng nồng độ tương đối thấp của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (A) axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, và có sự hấp thụ qua da vượt trội.
(A) Ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic

Theo sáng chế, axit ascorbic có sẵn trên thị trường như thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm có thể được sử dụng, và nó thường đề cập đến axit ascorbic dạng L.

Các muối của axit ascorbic cũng có thể được sử dụng. Ở đây, muối của axit ascorbic là muối được dùng. Ví dụ về muối của axit ascorbic bao gồm các muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, các muối với amin bậc ba như các muối trimetylamin, muối trietylamin, muối monoetanolamin, muối trietanolamin và muối pyridin, muối amoni bazơ như arginin, và tương tự), các muối với bazơ vô cơ (ví dụ, muối kim loại kiềm như muối amoni, muối natri và muối kali, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie, muối nhôm, và tương tự) và

các muối tương tự, nhưng không giới hạn ở đó. Các muối của axit ascorbic được ưu tiên đặc biệt là muối natri và muối kali. Ví dụ cụ thể của chúng bao gồm natri ascorbat, natri ascorbyl monophosphat, natri ascorbyl diphosphat, natri ascorbyl triphosphat, natri ascorbyl-2-sulfat, và các muối tương tự.

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

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, tổng hàm lượng thành phần (A) dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da được thiết lập một cách thích hợp tùy thuộc vào sự cân bằng với các thành phần khác. Tổng hàm lượng thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể miễn là tổng hàm lượng này là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, nhưng tốt hơn là 1% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 2% khối lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 3% khối lượng hoặc lớn hơn, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da. Tổng hàm lượng thành phần (A) là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là 9% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 8% khối lượng hoặc nhỏ hơn, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da. Tổng hàm lượng thành phần (A) tốt hơn là từ 1% khối lượng đến 10% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 2% khối lượng đến 10% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 3% khối lượng đến 8% khối lượng, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da.

(B) Diol có 3 nguyên tử cacbon

Diol có 3 nguyên tử cacbon được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử dụng làm thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm. Diol có 3 nguyên tử cacbon tốt hơn là, nhưng không bị giới hạn ở, 1,3-propanediol (số CAS: 504-63-2, tên tiếng Anh: 1,3-Dihydroxypropan hoặc Trimetylen glycol) hoặc propylen

glycol (số CAS: 57-55-6, tên tiếng Anh: 1,2-Dihydroxypropan, tên tiếng Nhật khác: 1,2-propanediol). Ví dụ, có thể sử dụng một hoặc cả hai 1,3-propanediol và propylen glycol làm thành phần (B). Như diol có 3 nguyên tử cacbon, sản phẩm có sẵn trên thị trường cũng có thể được sử dụng như nó vốn có. Tốt hơn là kết hợp 1,3-propanediol và propylen glycol, từ quan điểm làm giảm kích ứng da, cải thiện cảm giác sử dụng, và ngăn chặn tạo màu.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, tổng hàm lượng thành phần (B) dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da là 30% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn là 35% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 40% khối lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 45% khối lượng hoặc lớn hơn.

Tổng hàm lượng thành phần (B) dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da tốt hơn là 90% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 85% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 80% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Tổng hàm lượng thành phần (B) dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất tốt hơn là từ 35% khối lượng đến 90% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 40% khối lượng đến 85% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 45% khối lượng đến 80% khối lượng.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, tỷ lệ hàm lượng thành phần (B) so với thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 3 đến 300 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 3 đến 30 phần khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 5 đến 25 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A).

(C) Nước

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất là chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Tỷ lệ nước không bị giới hạn, nhưng tốt hơn là 0,1% khối lượng

hoặc lớn hơn, còn tốt hơn nữa là 1% khối lượng hoặc lớn hơn, và tốt nhất là hơn 1% khối lượng, đối với chế phẩm dùng ngoài da. Ví dụ, vượt quá 1% khối lượng có thể là, nhưng không giới hạn ở, giá trị 1,01% khối lượng hoặc lớn hơn, 1,1% khối lượng hoặc lớn hơn, hoặc tương tự. Tỷ lệ nước là 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, đối với chế phẩm dùng ngoài da. Tốt hơn là 15% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Tổng hàm lượng thành phần (C) dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất tốt hơn là từ 1% khối lượng đến 15% khối lượng, tốt hơn nữa là hơn 1% khối lượng đến 10% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 2% khối lượng đến 10% khối lượng.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, tỷ lệ hàm lượng thành phần (C) so với thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 0,1 đến 10 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,125 đến 8 phần khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 5 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A).

Theo sáng chế, có thể ngăn chặn sự kết tủa của axit ascorbic hoặc muối của nó ngay cả trong chế phẩm chứa một lượng nước nhỏ, như được mô tả ở trên. Hơn nữa, chế phẩm dùng ngoài da có thể được làm để có độ ổn định vượt trội. Tuy nhiên, tốt hơn là pha trộn nước ngay cả với một lượng nhỏ, từ quan điểm ngăn chặn sự kết tủa của axit ascorbic ở nhiệt độ thấp.

Ethoxydiglycol (Dietylen glycol monoethyl ete)

Trong sáng chế, chủ yếu từ quan điểm cải thiện độ ổn định, ethoxydiglycol không có, hoặc ngay cả khi có ethoxydiglycol, nó nhỏ hơn 30% khối lượng. Ethoxydiglycol có trong chế phẩm dùng ngoài da với lượng nhỏ hơn 30% khối lượng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử dụng làm thành

phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, hàm lượng ethoxydiglycol dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da nhỏ hơn 30% khối lượng, tốt hơn là 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và chế phẩm dùng ngoài da có thể không có ethoxydiglycol.

Tổng hàm lượng ethoxydiglycol là 0% khối lượng hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 30% khối lượng, tốt hơn là từ 0% khối lượng đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0% khối lượng đến 10% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là khoảng từ 0% khối lượng đến 5% khối lượng.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, tỷ lệ hàm lượng thành phần ethoxydiglycol so với thành phần (A) tốt hơn là từ 0 đến 10 phần khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0 đến 5 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A). Hơn nữa, tùy trường hợp, tỉ lệ này cũng có thể được thiết lập từ 0,001 đến 10 phần khối lượng, hoặc từ 0,01 đến 5 phần khối lượng.

Độ pH

Chế phẩm dùng ngoài da thứ nhất theo sáng chế mong muốn có khoảng axit tốt hơn là độ pH từ 1,5 đến 4,5, và tốt hơn nữa là độ pH từ 2 đến 4, từ quan điểm về độ ổn định của thành phần (A), ít gây kích ứng da và niêm mạc, và cảm giác sử dụng tốt trên da.

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất trở thành chế phẩm dùng ngoài da có độ ổn định tốt bằng cách chứa các lượng xác định trước của thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C), xác định hàm lượng

ethoxydiglycol, và thiết lập thêm độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn.

Glycol ete

Trong sáng chế, chủ yếu từ quan điểm cải thiện độ ổn định, glycol ete không phải ethoxydiglycol cũng không có, hoặc ngay cả khi có glycol ete, tốt hơn là tổng lượng glycol ete cùng với ethoxydiglycol nhỏ hơn 40% khối lượng. Glycol ete không phải ethoxydiglycol không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử dụng làm thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm. Glycol ete có thể được sử dụng miễn là nó hòa tan 10 g hoặc lớn hơn trong 100 g nước. Một loại có độ polyme hóa nhỏ hơn hoặc bằng 2 được lấy làm ví dụ. Ví dụ cụ thể của chúng bao gồm dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monopropyl ete, dietylen glycol monobutyl ete, dietylen glycol monoisobutyl ete, dietylen glycol dimetyl ete, etylen glycol monobutyl ete, etylen glycol monometyl ete, etylen glycol monoetyl ete, trietylen glycol monobutyl ete, tetraetylen glycol monobutyl ete, propylen glycol monometyl ete, propylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monopropyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monoetyl ete, dipropylen glycol monopropyl ete, và tương tự. Hơn nữa, ví dụ điển hình là dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monopropyl ete, dietylen glycol monobutyl ete, dietylen glycol monoisobutyl ete, dietylen glycol dimetyl ete, etylen glycol monobutyl ete, etylen glycol monometyl ete, etylen glycol monoetyl ete, trietylen glycol monobutyl ete, tetraetylen glycol monobutyl ete, propylen glycol monometyl ete, propylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monopropyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monoetyl ete, và dipropylen glycol monopropyl ete. Đặc biệt, ví dụ điển hình là dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monopropyl ete, etylen glycol monobutyl ete, trietylen

glycol monobutyl ete, tetraetylen glycol monobutyl ete, propylen glycol monometyl ete, propylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monopropyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monoetyl ete, và dipropylen glycol monopropyl ete.

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

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, tổng hàm lượng glycol ete bao gồm ethoxydiglycol tốt hơn là nhỏ hơn 40% khối lượng, tốt hơn nữa là 30% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10% khối lượng, và tốt hơn nữa là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da, và chế phẩm dùng ngoài da có thể không có glycol ete.

Tổng hàm lượng glycol ete bao gồm ethoxydiglycol tốt hơn là 0% khối lượng hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 40% khối lượng, tốt hơn nữa là 0% khối lượng hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 30% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là khoảng 0% khối lượng hoặc lớn hơn và 10% khối lượng.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, tỷ lệ hàm lượng thành phần glycol ete so với thành phần (A) tốt hơn là từ 0 đến 20 phần khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0 đến 10 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A). Hơn nữa, tùy trường hợp, tỉ lệ này cũng có thể được thiết lập từ 0,001 đến 20 phần khối lượng, hoặc từ 0,01 đến 10 phần khối lượng.

Cũng có thể làm cho chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất thành chế phẩm dùng ngoài da có độ ổn định cao hơn bằng cách chứa các lượng xác định trước của thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C), xác định hàm lượng của toàn bộ glycol ete, và thiết lập độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn.

Rượu bậc thấp

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất có thể chứa thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C) và, khi chứa chúng, rượu bậc thấp ngoài glycol ete như ethoxydiglycol, trừ khi các tác dụng của sáng chế bị suy giảm, từ quan điểm cải thiện cảm giác sử dụng, độ ổn định và thúc đẩy sự hấp thụ qua da. Rượu bậc thấp được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử dụng làm thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “rượu bậc thấp” đề cập đến rượu từ C_1 đến C_6 . Trong số đó, tốt hơn là các rượu từ C_1 đến C_3 có thể được đặc biệt ưu tiên sử dụng. Ngoài etanol, ví dụ này bao gồm metanol, n-propanol, isopropanol, và các rượu tương tự.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, hàm lượng rượu bậc thấp dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da, khi có, tốt hơn là 0,01% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,1% khối lượng hoặc lớn hơn, còn tốt hơn nữa là 0,25% khối lượng hoặc lớn hơn, thậm chí tốt hơn nữa là 1% khối lượng hoặc lớn hơn, và tốt nhất là 3% khối lượng hoặc lớn hơn. Hàm lượng etanol tốt hơn là 45% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 40% khối lượng hoặc nhỏ hơn, còn tốt hơn nữa là 35% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và thậm chí tốt hơn nữa là 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Hàm lượng rượu bậc thấp có trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất tốt hơn là từ 0,01% khối lượng đến 45% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1% khối lượng đến 40% khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,25% khối lượng đến 35% khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 1% khối lượng đến 20% khối lượng, và tốt nhất là từ 3% khối lượng đến 20% khối lượng.

Butylen glycol

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể chứa thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C) và, khi chứa chúng, butylen glycol (1,3-butylen glycol) ngoài glycol ete như ethoxydiglycol, trừ khi các tác dụng của sáng chế bị suy giảm, từ quan điểm cải thiện cảm giác sử dụng, độ ổn định và thúc đẩy sự hấp thụ qua da.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, hàm lượng butylen glycol dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da, khi có, tốt hơn là 0,01% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,1% khối lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 0,25% khối lượng hoặc lớn hơn. Hàm lượng butylen glycol tốt hơn là 55% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 50% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 45% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Hàm lượng butylen glycol trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất tốt hơn là từ 0,01% khối lượng đến 55% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1% khối lượng đến 50% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 0,25% khối lượng đến 45% khối lượng.

Chất điều chỉnh độ pH

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất có thể chứa thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C) và, khi chứa chúng, chất điều chỉnh độ pH ngoài glycol ete như ethoxydiglycol, trừ khi các tác dụng theo sáng chế thứ nhất bị suy giảm, từ quan điểm cải thiện cảm giác sử dụng, độ ổn định và thúc đẩy sự hấp thụ qua da.

Là chất điều chỉnh độ pH được sử dụng theo sáng chế thứ nhất, hợp chất thường được sử dụng làm thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm có thể được sử dụng. Mặc dù không bị giới hạn cụ thể, chất điều chỉnh độ pH có amin (ví dụ, axit aspartic

hoặc các muối của nó, axit ϵ -aminocaproic hoặc các muối của nó, axit glutamic hoặc các muối của nó, axit aminoethylsulfonic hoặc các muối của nó, monoetanolamin, trietanolamin, diisopropanolamin, triisopropanolamin, arginin, lysin, L-carnitin, và betain trọng lượng phân tử thấp, tốt hơn là betain trọng lượng phân tử thấp, và tốt hơn nữa là trimethylglyxin), các muối của axit hữu cơ (ví dụ, natri lactat, natri axetat, natri xitrat, natri succinat, natri oxalat, canxi gluconat, natri pyrolidoncarboxylat, v.v.), các muối của axit vô cơ (ví dụ, natri pyrosulfit, kali pyrosulfit, natri phosphat, kali nitrat, natri borat, và tốt hơn là natri pyrosulfit), các axit amin bazơ và muối của chúng (arginin, lysin, hoặc histidin và muối của chúng), axit 3-O-ethylascorbic hoặc muối của nó và các loại tương tự được lấy làm ví dụ.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, tổng hàm lượng chất điều chỉnh độ pH dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 0,01% khối lượng hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là 0,05% khối lượng hoặc lớn hơn. Tổng hàm lượng chất điều chỉnh độ pH tốt hơn là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn và tốt hơn nữa là 5,0% khối lượng hoặc nhỏ hơn, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da. Hàm lượng chất điều chỉnh độ pH có amin hoặc nhóm amino tốt hơn là từ 0,01% khối lượng đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,05% khối lượng đến 5,0% khối lượng, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất, tỷ lệ hàm lượng chất điều chỉnh độ pH so với thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 0,00001 đến 20 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,0001 đến 20 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,0005 đến 10 phần khối lượng, thậm chí còn tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 5 phần khối lượng, và tốt nhất là từ 0,01 đến 1 phần

khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A).

Các thành phần khác

Ngoài thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C), và, khi chứa, ít hơn lượng ethoxydiglycol nhất định, chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể chứa thêm, với mục đích tăng cường hoặc bổ sung các tác dụng khác nhau của axit ascorbic hoặc để bổ sung các tác dụng hiệu quả khác, các thành phần khác nhau như thành phần làm trắng da, thành phần kháng viêm, thành phần kháng khuẩn, thành phần kích hoạt tế bào, thành phần làm se da, thành phần chống oxy hóa, thành phần cải thiện mụn trứng cá, thành phần chống lão hóa, thành phần thúc đẩy tổng hợp thành phần sinh học như collagen, thành phần thúc đẩy tuần hoàn máu, thành phần dưỡng ẩm và thành phần chống lão hóa đơn lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều thành phần. Tốt hơn, nó là một hoặc nhiều thành phần của thành phần làm trắng da, các thành phần kháng viêm, thành phần kháng khuẩn, thành phần kích hoạt tế bào, thành phần làm se da, thành phần chống oxy hóa, thành phần chống lão hóa hoặc thành phần dưỡng ẩm. Ví dụ về sự kết hợp được ưu tiên đặc biệt của các thành phần này bao gồm sự kết hợp với thành phần làm trắng da, sự kết hợp giữa thành phần làm trắng da và thành phần chống oxy hóa, mỗi sự kết hợp với thành phần chống oxy hóa, sự kết hợp với thành phần chống lão hóa, và mỗi sự kết hợp giữa thành phần làm trắng da và thành phần chống lão hóa. Các thành phần này không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng thường được sử dụng làm thành phần của các chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm, hoặc mỹ phẩm, và được sử dụng trong tương lai, và các thành phần tùy ý có thể được lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp.

Ngoài các thành phần trên, chất hoạt động bề mặt, thành phần hòa tan,

chất béo hoặc dầu, sacarit hoặc thành phần thúc đẩy hấp thụ qua da có thể được pha trộn thêm vào chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế. Đặc biệt, bằng cách pha trộn chất hoạt động bề mặt, thành phần hòa tan hoặc chất béo hoặc dầu, có thể cải thiện hơn nữa độ ổn định của axit ascorbic trong dung môi nước, hiệu quả, và cảm giác sử dụng.

Đối với chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế, các thành phần khác nhau thường được sử dụng làm thành phần của các chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm, hoặc mỹ phẩm, chẳng hạn như axit amin, chất làm giảm kích ứng, chất làm đặc, chất bảo quản, chất chống tia cực tím, chất tạo màu, chất phân tán, chất điều chỉnh độ pH bổ sung, nước hoa và các chất tương tự, có thể được pha trộn theo yêu cầu, trong khoảng định lượng và định tính mà không làm suy giảm chất lượng như độ ổn định bề ngoài và độ nhớt và không làm suy giảm hiệu quả của sáng chế. Các thành phần này có thể được pha trộn đơn lẻ hoặc kết hợp bất kỳ hai hoặc nhiều thành phần.

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ nhất có thể được chuẩn bị thành nhiều dạng mong muốn khác nhau như bột nhão, bột, gel, lỏng, nhũ tương, kem, tấm (mang chất nền), sol khí, bụi nước hoặc dạng tương tự, bằng cách pha trộn và trộn (A) 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, (B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon, và (C) 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của nước, có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn, và các thành phần tùy ý ở trên khi cần, và hơn nữa, pha trộn các dung môi khác, cơ sở của các chế phẩm dùng ngoài da hoặc tương tự thường được sử dụng khi cần. Chúng có thể được sản xuất bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực này.

Được ưu tiên đặc biệt là chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế là chế phẩm trong suốt hoặc trong mờ thu được bằng cách hòa tan axit ascorbic và/hoặc muối của nó. Ở đây, “hòa tan” được xác định như sau. Đó là, ví dụ, đề cập đến chế phẩm có độ truyền qua trong khoảng từ 80% đến 100%, tốt hơn là từ 85% đến 100%, và tốt hơn nữa là từ 90% đến 100%, dưới dạng độ truyền qua ở bước sóng 700 nm sử dụng máy đo quang phổ hoặc quang kế quang điện UV-2450 (do SHIMADZU CORPORATION sản xuất) bằng phương pháp đo quang phổ tử ngoại khả kiến. Độ truyền qua của nước được xác định là 100%. Chế phẩm được hòa tan theo sáng chế có bề ngoài trong suốt hoặc trong mờ. Cụ thể hơn, phương pháp đo độ thấm tuân theo phương pháp được mô tả trong The Japanese Pharmacopoeia, 16th Edition, [B] General Tests, 2. Physical Methods, Spectroscopic Methods, 2.24 Ultraviolet-visible Spectrophotometry.

Độ nhớt

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể được chuẩn bị dưới dạng chế phẩm có độ nhớt thích hợp mong muốn để sử dụng chế phẩm dùng ngoài da đặc biệt là dùng cho da. Mặc dù độ nhớt của chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, ví dụ, độ nhớt khi được đo ở 25°C sử dụng máy đo độ nhớt loại E thường từ 1 đến 300 mPa·s, tốt hơn là từ 1 đến 200 mPa·s, tốt hơn nữa là từ 1 đến 100 mPa·s, và tốt nhất là từ 1 đến 50 mPa·s. Cụ thể hơn, phương pháp đo độ nhớt tuân theo phương pháp được mô tả trong The Japanese Pharmacopoeia, 16th Edition, [B] General Tests, 2. Physical Methods, Other Physical Methods, 2.53 Viscosity Determination, 2. Method II Viscosity measurement by rotational viscometer, 2.1.3. Cone-flat plate-type rotational viscometer (Cone-plate type viscometer).

Cách dùng

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế đặc biệt hiệu quả làm chất tẩy trắng, chất kháng viêm, và chất chống lão hóa, và có, ví dụ, tác dụng ngăn ngừa hoặc điều trị mụn trứng cá và chống oxy hóa. Hơn nữa, bằng cách áp dụng cho da, độ trong của da tăng lên, độ ẩm được giữ lại, kết cấu được điều chỉnh, và hiệu quả ngăn chặn sự thô ráp được phát huy trong một số trường hợp. Hơn nữa, trong một số trường hợp, tác dụng làm cho các lỗ chân lông không lộ ra ngoài và điều hòa và giữ ẩm cho da và các tác dụng tương tự được phát huy, và nó cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị các vết đốm.

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể được sử dụng làm các chế phẩm dùng ngoài da khác nhau thuộc lĩnh vực mỹ phẩm, được phẩm dùng ngoài da hoặc được mỹ phẩm dùng ngoài da, chẳng hạn như các mỹ phẩm cơ bản như tinh chất, sữa dưỡng da, kem chống nắng, sữa dưỡng chứa thành phần sữa (milky lotion), kem, sữa dưỡng, dầu và kem đắp mặt; mỹ phẩm trang điểm như phấn nền, son môi, kem dưỡng môi, mascara, phấn mắt, bút kẻ mắt, lông mày và làm đẹp móng tay; chất tẩy rửa như sữa rửa mặt, chất làm sạch và làm sạch cơ thể; chất chống mồ hôi, chất điều trị bàn chân của vận động viên, chất trị ngứa, chất chữa lành vết thương, chất làm sạch vết thương mở, chất tẩy rửa, thuốc giảm đau kháng viêm, chất điều trị mụn trứng cá, bệnh trĩ, chất khử trùng, chất làm trắng da, và chất chống tia cực tím. Từ hiệu quả tác dụng trên da, sáng chế được ưu tiên sử dụng cho các sản phẩm được áp dụng ngoài da như chế phẩm dùng ngoài da (chế phẩm để dùng ngoài da).

Phương pháp ổn định

Sáng chế cũng bao gồm phương pháp ổn định (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic. Trong sáng chế, theo phương pháp ổn định axit ascorbic, chế phẩm ổn định có thể được

chuẩn bị trong khi chứa axit ascorbic bằng cách sử dụng kết hợp (A) 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, (B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon, và (C) 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của nước, và thiết lập hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn. Nghĩa là, sáng chế đề cập đến phương pháp mang lại độ ổn định cho chế phẩm dùng ngoài da chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic bằng cách sử dụng kết hợp (A) 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, (B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon, và (C) 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của nước, và thiết lập hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn. Ở đây, sự ổn định không bị giới hạn, và đề cập đến độ ổn định được bảo đảm, ví dụ, ngay cả khi nhiệt độ cao hoặc nhiệt độ thấp. Cụ thể, sự ổn định đề cập đến sự kết tủa của axit ascorbic hoặc muối của nó bị ngăn chặn ngay cả khi ít nhất chế phẩm dùng ngoài da được bảo quản ở 4°C trong 1 tuần, sự thay đổi bề ngoài chẳng hạn như sự tạo màu bị ngăn chặn ngay cả sau khi bảo quản ở 50°C hoặc sau khi bảo quản trong một khoảng thời gian nhất định ở 40°C, hoặc tương tự.

Theo phương pháp của sáng chế, (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, (B) diol có 3 nguyên tử cacbon, và (C) nước, và hàm lượng ethoxydiglycol và tỷ lệ của chúng và tương tự giống như được sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài da. Hơn nữa, sản phẩm thu được bằng phương pháp này có thể được sử dụng với liều lượng đã biết hoặc thường được sử dụng và liều lượng được chia thành một đến vài lần

mỗi ngày tùy thuộc vào cách dùng và tương tự.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế là trường hợp trong đó ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng (sau đây, còn được gọi là sáng chế thứ hai).

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai là chế phẩm dùng ngoài da chứa:

(A) từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic

(B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C); và

(C) nước, có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, $(C)/(A) =$ từ 0,2 đến 5, và độ pH từ 2,0 đến 6,0.

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai ổn định trong khoảng nồng độ tương đối cao của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm (A) axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, và có sự hấp thụ qua da vượt trội.

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

Theo sáng chế, axit ascorbic có sẵn trên thị trường là thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm có thể được sử dụng, và nó thường đề cập đến axit ascorbic dạng L.

Các muối của axit ascorbic cũng có thể được sử dụng. Ở đây, muối của axit ascorbic được xác định giống như trong trường hợp theo sáng chế thứ nhất. Ví dụ về muối của axit ascorbic bao gồm các muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, muối với amin bậc ba như muối trimetylamin, muối trietylamin, muối

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

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

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, tổng hàm lượng thành phần (A) dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da được thiết lập một cách thích hợp tùy thuộc vào sự cân bằng với các thành phần khác. Tổng hàm lượng thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể miễn là tổng hàm lượng này là từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da.

(B) Diol có 3 nguyên tử cacbon

Diol có 3 nguyên tử cacbon được sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử dụng làm thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm. Nó được xác định giống như trong trường hợp theo sáng chế thứ nhất. Tốt hơn là, diol có 3 nguyên tử cacbon nhưng không giới hạn ở, 1,3-propanediol hoặc propylen glycol. Ví dụ, có thể sử dụng một hoặc cả hai 1,3-propanediol và propylen glycol làm thành phần (B). Là diol có 3 nguyên tử cacbon, sản phẩm có sẵn trên thị trường cũng có thể được sử dụng như nó vốn

có. Tốt hơn là kết hợp 1,3-propanediol và propylen glycol, từ quan điểm làm giảm kích ứng da, cải thiện cảm giác sử dụng, và ngăn chặn tạo màu.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, tổng hàm lượng thành phần (B) dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da là 10% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn là 15% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 20% khối lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 25% khối lượng hoặc lớn hơn.

Tổng hàm lượng thành phần (B) dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da tốt hơn là 90% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 85% khối lượng hoặc nhỏ hơn, còn tốt hơn nữa là 80% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và thậm chí tốt hơn nữa là 70% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Tổng hàm lượng thành phần (B) dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da tốt hơn là từ 10% khối lượng đến 90% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 15% khối lượng đến 85% khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 20% khối lượng đến 80% khối lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 25% khối lượng đến 70% khối lượng.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, tỷ lệ hàm lượng thành phần (B) so với thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 0,5 đến 10 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,75 đến 8 phần khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 1 đến 7 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A).

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, hàm lượng thành phần (B) dựa trên các thành phần không phải thành phần (A) và thành phần (C) được mô tả sau đây tốt hơn là từ 30% khối lượng đến 95% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 40% khối lượng đến 90% khối lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 50% khối lượng đến 85% khối lượng.

(C) Nước

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai là chế phẩm dạng lỏng chứa nước. Tỷ lệ nước không bị giới hạn, nhưng tốt hơn là từ 0,01% khối lượng đến 60% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 1% khối lượng đến 50% khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 3% khối lượng đến 40% khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 5% khối lượng đến 30% khối lượng, đối với chế phẩm dùng ngoài da.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, tỷ lệ hàm lượng thành phần (C) so với thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 0,2 đến 5 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 2 phần khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 0,6 đến 1,8 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A).

Ethoxydiglycol (Dietylen glycol monoetyl ete)

Trong sáng chế thứ hai, chủ yếu từ quan điểm cải thiện độ ổn định, không có ethoxydiglycol, hoặc ngay cả khi có, ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng. Ethoxydiglycol có trong chế phẩm dùng ngoài da với lượng nhỏ hơn 30% khối lượng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử dụng làm thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, hàm lượng ethoxydiglycol dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da nhỏ hơn 30% khối lượng, tốt hơn là 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là 5% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và ethoxydiglycol có thể không có trong chế phẩm dùng ngoài da.

Tổng hàm lượng ethoxydiglycol là 0% khối lượng hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 30% khối lượng, tốt hơn là từ 0% khối lượng đến 20% khối lượng, tốt hơn

nữa là từ 0% khối lượng đến 10% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là khoảng từ 0% khối lượng đến 5% khối lượng.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, tỷ lệ hàm lượng thành phần ethoxydiglycol so với thành phần (A) tốt hơn là từ 0 đến 10 phần khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0 đến 5 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A). Hơn nữa, tùy trường hợp, nó cũng có thể được thiết lập từ 0,001 đến 10 phần khối lượng, hoặc từ 0,01 đến 5 phần khối lượng.

Độ pH

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thường có độ axit hoặc độ kiềm với độ pH từ 1 đến 8, và mong muốn có khoảng axit với độ pH tốt hơn là từ 2 đến 7, tốt hơn nữa là độ pH từ 2 đến 6, thậm chí tốt hơn nữa là độ pH từ 2 đến 5, và đặc biệt tốt hơn là độ pH từ 2 đến 4,5, từ quan điểm về độ ổn định của axit ascorbic, ít gây kích ứng cho da và niêm mạc, và cảm giác sử dụng tốt trên da.

Glycol ete

Theo sáng chế, chủ yếu từ quan điểm cải thiện độ ổn định, glycol ete không phải ethoxydiglycol cũng không có, hoặc ngay cả khi có glycol ete, tốt hơn là tổng lượng glycol ete cùng với ethoxydiglycol nhỏ hơn 40% khối lượng. Glycol ete không phải ethoxydiglycol không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử dụng làm thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm. Nó có thể được sử dụng miễn là nó hòa tan 10 g hoặc lớn hơn trong 100 g nước. Một loại có độ polyme hóa nhỏ hơn hoặc bằng 2 được lấy làm ví dụ. Ví dụ cụ thể của chúng bao gồm dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monopropyl ete, dietylen glycol monobutyl ete, dietylen glycol monoisobutyl ete, dietylen glycol dimetyl ete, etylen glycol monobutyl

ete, etylen glycol monometyl ete, etylen glycol monoetyl ete, trietylen glycol monobutyl ete, tetraetylen glycol monobutyl ete, propylen glycol monometyl ete, propylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monopropyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monoetyl ete, dipropylen glycol monopropyl ete, và các loại tương tự. Hơn nữa, ví dụ điển hình là dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monopropyl ete, dietylen glycol monobutyl ete, dietylen glycol monoisobutyl ete, dietylen glycol dimetyl ete, etylen glycol monobutyl ete, etylen glycol monometyl ete, etylen glycol monoetyl ete, trietylen glycol monobutyl ete, tetraetylen glycol monobutyl ete, propylen glycol monometyl ete, propylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monopropyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monoetyl ete, và dipropylen glycol monopropyl ete. Đặc biệt, ví dụ điển hình là dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monopropyl ete, etylen glycol monobutyl ete, trietylen glycol monobutyl ete, tetraetylen glycol monobutyl ete, propylen glycol monometyl ete, propylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monopropyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monoetyl ete, và dipropylen glycol monopropyl ete.

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

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, tổng hàm lượng glycol ete bao gồm ethoxydiglycol tốt hơn là nhỏ hơn 40% khối lượng, tốt hơn nữa là 30% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10% khối lượng, và tốt hơn nữa là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da, và glycol ete có thể không có trong chế phẩm dùng ngoài da.

Tổng hàm lượng glycol ete bao gồm ethoxydiglycol tốt hơn là 0% khối lượng hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 40% khối lượng, tốt hơn nữa là 0% khối lượng hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 30% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là khoảng 0% khối lượng hoặc lớn hơn và 10% khối lượng.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, tỷ lệ hàm lượng thành phần glycol ete so với thành phần (A) tốt hơn là từ 0 đến 20 phần khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0 đến 10 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A). Hơn nữa, tùy trường hợp, nó cũng có thể được thiết lập từ 0,001 đến 20 phần khối lượng, hoặc từ 0,01 đến 10 phần khối lượng.

Có thể làm cho chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai thành chế phẩm dùng ngoài da có độ ổn định hơn bằng cách chứa các lượng xác định trước của thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C), xác định hàm lượng của toàn bộ glycol ete, và thiết lập độ pH từ 1,5 đến nhỏ hơn hoặc bằng 4,5, và tốt hơn nữa là độ pH từ 2 đến nhỏ hơn hoặc bằng 4,5.

Rượu bậc thấp

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai có thể chứa thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C) và, khi chứa các thành phần này, rượu bậc thấp ngoài glycol ete như ethoxydiglycol, trừ khi các tác dụng của sáng chế bị suy giảm, từ quan điểm cải thiện cảm giác sử dụng, độ ổn định và thúc đẩy sự hấp thụ qua da. Rượu bậc thấp được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử dụng làm thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “rượu bậc thấp” đề cập đến rượu C₁ đến C₆. Trong số đó, tốt hơn là các rượu C₁ đến C₃ có thể được đặc biệt ưu tiên sử dụng. Ngoài etanol, ví dụ này

bao gồm metanol, n-propanol, isopropanol, và các rượu tương tự.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, hàm lượng rượu bậc thấp dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da, khi có, tốt hơn là 0,01% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,1% khối lượng hoặc lớn hơn, còn tốt hơn nữa là 0,25% khối lượng hoặc lớn hơn, thậm chí tốt hơn nữa là 1% khối lượng hoặc lớn hơn, và tốt nhất là 3% khối lượng hoặc lớn hơn. Hàm lượng ethanol tốt hơn là 45% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 40% khối lượng hoặc nhỏ hơn, còn tốt hơn nữa là 35% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và thậm chí tốt hơn nữa là 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Hàm lượng rượu bậc thấp có trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai tốt hơn là từ 0,01% khối lượng đến 45% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1% khối lượng đến 40% khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,25% khối lượng đến 35% khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 1% khối lượng đến 20% khối lượng, và tốt nhất là từ 3% khối lượng đến 20% khối lượng.

Butylen glycol

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể chứa thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C) và, khi chứa các thành phần này, butylen glycol (1,3-butylen glycol) ngoài glycol ete chẳng hạn như ethoxydiglycol, trừ khi các tác dụng của sáng chế bị suy giảm, từ quan điểm cải thiện cảm giác sử dụng, độ ổn định và thúc đẩy sự hấp thụ qua da.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, hàm lượng butylen glycol dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da, khi có, tốt hơn là 0,01% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,1% khối lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 0,25% khối lượng hoặc lớn hơn. Hàm lượng butylen glycol tốt hơn là 40% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 35% khối lượng hoặc nhỏ

hơn, và còn tốt hơn nữa là 30% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Hàm lượng butylen glycol trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai tốt hơn là từ 0,01% khối lượng đến 40% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1% khối lượng đến 35% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 0,25% khối lượng đến 30% khối lượng.

Chất điều chỉnh độ pH

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai có thể chứa thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C) và, khi chứa các thành phần này, chất điều chỉnh độ pH ngoài glycol ete chẳng hạn như ethoxydiglycol, trừ khi các tác dụng theo sáng chế thứ hai bị suy giảm, từ quan điểm cải thiện cảm giác sử dụng, độ ổn định và thúc đẩy sự hấp thụ qua da.

Là chất điều chỉnh độ pH được sử dụng theo sáng chế thứ hai, hợp chất thường được sử dụng làm thành phần của chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm hoặc mỹ phẩm có thể được sử dụng. Mặc dù không bị giới hạn cụ thể, chất điều chỉnh độ pH có amin (ví dụ, axit aspartic hoặc muối của nó, axit ϵ -aminocaproic hoặc muối của nó, axit glutamic hoặc muối của nó, axit aminoethylsulfonic hoặc muối của nó, monoetanolamin, trietanolamin, diisopropanolamin, triisopropanolamin, arginin, lysin, L-carnitin, và betain trọng lượng phân tử thấp, tốt hơn là betain trọng lượng phân tử thấp, và tốt hơn nữa là trimethylglyxin), các muối axit hữu cơ (ví dụ, natri lactat, natri axetat, natri xitrat, natri succinat, natri oxalat, canxi gluconat, natri pyrolidoncarboxylat, v.v.), các muối axit vô cơ (ví dụ, natri pyrosulfit, kali pyrosulfit, natri phosphat, kali nitrat, natri borat, và tốt hơn là natri pyrosulfit), các axit amin bazơ và muối của chúng (arginin, lysin, hoặc histidin và các muối của chúng), axit 3-O-ethylascorbic hoặc các muối của chúng và các loại tương

tự được lấy làm ví dụ.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, tổng hàm lượng chất điều chỉnh độ pH dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 0,01% khối lượng hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là 0,05% khối lượng hoặc lớn hơn. Tổng hàm lượng chất điều chỉnh độ pH tốt hơn là 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn và tốt hơn nữa là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da. Hàm lượng chất điều chỉnh độ pH có amin hoặc nhóm amino tốt hơn là từ 0,01% khối lượng đến 20% khối lượng và tốt hơn nữa là từ 0,05% khối lượng đến 10% khối lượng, dựa trên tổng lượng chế phẩm dùng ngoài da.

Trong chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai, tỷ lệ hàm lượng chất điều chỉnh độ pH so với thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 0,00001 đến 20 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,0001 đến 20 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,0005 đến 10 phần khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,005 đến 5 phần khối lượng, và tốt nhất là từ 0,01 đến 1 phần khối lượng, dựa trên 1 phần khối lượng của tổng hàm lượng thành phần (A).

Các thành phần khác

Ngoài thành phần (A), thành phần (B), và thành phần (C), và, khi có, ít hơn lượng ethoxydiglycol nhất định, chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai có thể chứa thêm, với mục đích tăng cường hoặc bổ sung các tác dụng khác nhau của axit ascorbic hoặc để bổ sung các tác dụng hiệu quả khác, các thành phần khác nhau như thành phần làm trắng da, thành phần kháng viêm, thành phần kháng khuẩn, thành phần kích hoạt tế bào, thành phần làm se da, thành phần chống oxy hóa, thành phần cải thiện mụn trứng cá, thành phần chống lão hóa, thành phần thúc đẩy tổng hợp thành phần sinh học như collagen, thành phần

thúc đẩy tuần hoàn máu, thành phần dưỡng ẩm và thành phần chống lão hóa đơn lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều thành phần. Tốt hơn là, nó là một hoặc nhiều thành phần của thành phần làm trắng da, thành phần kháng viêm, thành phần kháng khuẩn, thành phần kích hoạt tế bào, thành phần làm se da, thành phần chống oxy hóa, thành phần chống lão hóa hoặc thành phần dưỡng ẩm. Ví dụ về sự kết hợp được ưu tiên đặc biệt của các thành phần này bao gồm sự kết hợp với thành phần làm trắng da, sự kết hợp giữa thành phần làm trắng da và thành phần chống oxy hóa, mỗi sự kết hợp với thành phần chống oxy hóa, sự kết hợp với thành phần chống lão hóa, và mỗi sự kết hợp giữa thành phần làm trắng da và thành phần chống lão hóa. Các thành phần này không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng thường được sử dụng làm thành phần của các chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm, hoặc mỹ phẩm, và được sử dụng trong tương lai, và các thành phần tùy ý có thể được lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp.

Ngoài các thành phần trên, chất hoạt động bề mặt, thành phần hòa tan, chất béo hoặc dầu, sacarit hoặc thành phần thúc đẩy hấp thụ qua da có thể được pha trộn thêm vào chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế. Đặc biệt, bằng cách pha trộn chất hoạt động bề mặt, thành phần hòa tan hoặc chất béo hoặc dầu, có thể cải thiện hơn nữa độ ổn định của axit ascorbic trong dung môi nước, hiệu quả, và cảm giác sử dụng.

Đối với chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế, các thành phần khác nhau thường được sử dụng làm thành phần của các chế phẩm dùng ngoài da trong lĩnh vực dược phẩm, dược mỹ phẩm, hoặc mỹ phẩm, chẳng hạn như axit amin, chất làm giảm kích ứng, chất làm đặc, chất bảo quản, chất chống tia cực tím, chất tạo màu, chất phân tán, chất điều chỉnh độ pH bổ sung, nước hoa và

chất tương tự, có thể được pha trộn theo yêu cầu, trong khoảng định lượng và định tính mà không làm suy giảm chất lượng như độ ổn định bề ngoài và độ nhớt và không làm suy giảm hiệu quả của sáng chế. Các thành phần này có thể được pha trộn đơn lẻ hoặc kết hợp bất kỳ hai hoặc nhiều thành phần.

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế thứ hai có thể được chuẩn bị thành các dạng mong muốn khác nhau như bột nhão, bột, gel, lỏng, nhũ tương, kem, tấm (màng chất nền), sol khí, bụi nước hoặc dạng tương tự, bằng cách pha trộn và trộn (A) từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic;

(B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C); và

(C) nước, có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, $(C)/(A) =$ từ 0,2 đến 5, và độ pH từ 2,0 đến 6,0, và các thành phần tùy ý nêu trên khi cần, và hơn nữa, pha trộn các dung môi khác, cơ sở của các chế phẩm dùng ngoài da hoặc tương tự thường được sử dụng khi cần. Chúng có thể được sản xuất bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực này.

Đặc biệt tốt hơn là chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế là chế phẩm trong suốt hoặc trong mờ thu được bằng cách hòa tan axit ascorbic và/hoặc muối của nó. Ở đây, “hòa tan” được xác định như sau. Đó là, ví dụ, nó đề cập đến thành phần có độ truyền qua nằm trong khoảng từ 80% đến 100%, tốt hơn là từ 85% đến 100%, và tốt hơn nữa là từ 90% đến 100%, dưới dạng độ truyền qua ở bước sóng 700 nm sử dụng máy đo quang phổ hoặc quang kế quang điện UV-2450 (do SHIMADZU CORPORATION sản xuất) bằng phương pháp đo quang phổ tử ngoại khả kiến. Độ truyền qua của nước được xác định là 100%. Chế phẩm được hòa tan theo sáng chế có bề ngoài trong suốt hoặc trong mờ. Cụ thể

hơn, phương pháp đo độ thấm tuân theo phương pháp được mô tả trong The Japanese Pharmacopoeia, 16th Edition, [B] General Tests, 2. Physical Methods, Spectroscopic Methods, 2.24 Ultraviolet-visible Spectrophotometry.

Độ nhớt

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể được chuẩn bị dưới dạng chế phẩm có độ nhớt thích hợp mong muốn để sử dụng chế phẩm dùng ngoài da đặc biệt là dùng cho da. Mặc dù độ nhớt của chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, ví dụ, độ nhớt khi được đo ở 25°C sử dụng máy đo độ nhớt loại E thường từ 1 đến 300 mPa·s, tốt hơn là từ 1 đến 200 mPa·s, tốt hơn nữa là từ 1 đến 100 mPa·s, và tốt nhất là từ 1 đến 50 mPa·s. Cụ thể hơn, phương pháp đo độ nhớt tuân theo phương pháp được mô tả trong The Japanese Pharmacopoeia, 16th Edition, [B] General Tests, 2. Physical Methods, Other Physical Methods, 2.53 Viscosity Determination, 2. Method II Viscosity measurement by rotational viscometer, 2.1.3. Cone-flat plate-type rotational viscometer (Cone-plate type viscometer).

Cách dùng

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế đặc biệt hiệu quả làm chất làm trắng, chất kháng viêm, và chất chống lão hóa, và có, ví dụ, tác dụng ngăn ngừa hoặc điều trị mụn trứng cá và chống oxy hóa. Hơn nữa, bằng cách áp dụng cho da, độ trong của da tăng lên, độ ẩm được giữ lại, kết cấu được điều chỉnh, và hiệu quả ngăn chặn sự thô ráp được phát huy trong một số trường hợp. Hơn nữa, trong một số trường hợp các tác dụng làm cho các lỗ chân lông thoáng và điều hòa và giữ ẩm da và tương tự được phát huy, và nó cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị các vết đốm.

Chế phẩm dùng ngoài da theo sáng chế có thể được sử dụng làm các chế

phẩm dùng ngoài da khác nhau thuộc lĩnh vực mỹ phẩm, dược phẩm dùng ngoài da hoặc dược mỹ phẩm dùng ngoài da, chẳng hạn như mỹ phẩm cơ bản như tinh chất, sữa dưỡng da, kem chống nắng, sữa dưỡng chứa thành phần sữa (milky lotion), kem, sữa dưỡng, dầu và kem đắp mặt; mỹ phẩm trang điểm như phấn nền, son môi, kem dưỡng môi, mascara, phấn mắt, bút kẻ mắt, lông mày và làm đẹp móng tay; chất tẩy rửa như sữa rửa mặt, chất làm sạch và làm sạch cơ thể; chất chống mồ hôi, chất điều trị bàn chân của vận động viên, chất trị ngứa, chất chữa lành vết thương, chất làm sạch vết thương, chất tẩy rửa, thuốc giảm đau kháng viêm, chất điều trị mụn trứng cá, bệnh trĩ, chất sát trùng, chất làm trắng da, và chất chống tia cực tím. Từ hiệu quả tác dụng trên da, sáng chế được ưu tiên sử dụng cho các sản phẩm được áp dụng bên ngoài da như chế phẩm dùng ngoài da (chế phẩm để dùng ngoài da).

Phương pháp ổn định

Sáng chế cũng bao gồm phương pháp ổn định (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic. Theo sáng chế, theo phương pháp ổn định axit ascorbic, chế phẩm ổn định có thể được chuẩn bị trong khi chứa axit ascorbic bằng cách chứa (A) từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic; (B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C); và (C) nước, có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, $(C)/(A) =$ từ 0,2 đến 5, và độ pH từ 2,0 đến 6,0. Nghĩa là, sáng chế đề cập đến phương pháp mang lại độ ổn định cho chế phẩm dùng ngoài da chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic bằng cách chứa (A) từ 10% khối lượng đến nhỏ hơn hoặc bằng 25% khối lượng của ít

nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic; (B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C); và (C) nước, và thiết lập hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, $(C)/(A) =$ từ 0,2 đến 5, và độ pH từ 2,0 đến 6,0. Ở đây, sự ổn định không bị giới hạn, và sáng chế đề cập đến độ ổn định được bảo đảm, ví dụ, ngay cả khi nhiệt độ cao hoặc nhiệt độ thấp. Cụ thể, sáng chế đề cập đến sự kết tủa của axit ascorbic hoặc muối của nó bị ngăn chặn ngay cả khi ít nhất chế phẩm dùng ngoài da được bảo quản ở 4°C trong 1 tuần, sự thay đổi bề ngoài chẳng hạn như sự tạo màu bị ngăn chặn ngay cả sau khi bảo quản ở 50°C hoặc sau khi bảo quản trong một khoảng thời gian nhất định ở 40°C, hoặc tương tự.

Theo phương pháp của sáng chế, (A) ít nhất là thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic, (B) diol có 3 nguyên tử cacbon, và (C) nước, và hàm lượng ethoxydiglycol và tỷ lệ của chúng và tương tự giống như hàm lượng và tỷ lệ được sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài da. Hơn nữa, sản phẩm thu được bằng phương pháp này có thể được sử dụng với liều lượng đã biết hoặc thường được sử dụng và liều lượng được chia thành một đến vài lần mỗi ngày tùy thuộc vào cách dùng và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể có tham khảo các ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ sau. Đơn vị lượng của mỗi thành phần trong các bảng là % khối lượng.

Các chế phẩm dùng ngoài da có các thành phần được thể hiện trong các Bảng 1 đến 6 được chuẩn bị theo phương pháp thông thường. Sau đó, các chế phẩm này được thử nghiệm theo từng hạng mục thử nghiệm.

Thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn tạo màu của axit ascorbic

Các chế phẩm dùng ngoài da theo một số ví dụ và ví dụ so sánh của sáng chế được đánh giá bằng mắt thường và bằng máy đo sự chênh lệch màu sắc về sự có hoặc không có sự ngăn chặn tạo màu sau khi bảo quản ở 40°C hoặc 50°C. Cụ thể, axit ascorbic được bổ sung vào dung dịch hỗn hợp của các thành phần khác nhau theo công thức (% khối lượng) được mô tả trong bảng công thức, và được hòa tan bằng cách trộn và gia nhiệt hỗn hợp ở 60°C trong 10 phút để chuẩn bị chế phẩm. Chế phẩm đã chuẩn bị được đổ đầy vào chai thủy tinh trong suốt và để yên trong bộ điều nhiệt giữ ẩm ở 40°C hoặc 50°C trong 1 tuần (ký hiệu là 1 W) hoặc 4 tuần (ký hiệu là 4 W). Vật chứa được lấy ra khỏi bộ điều nhiệt đối với mỗi khoảng thời gian đo, sau đó giữ nhiệt độ không đổi ở 25°C, và sau đó đánh giá chế phẩm. Sự có hoặc không có và mức độ tạo màu của mỗi dung dịch thử nghiệm được xác định bằng cách quan sát bằng mắt thường và đo bằng máy đo sự chênh lệch màu sắc.

Trong phép đo bằng máy đo sự chênh lệch màu sắc, 1 mL dung dịch thử nghiệm được cho vào cuvet thủy tinh (CM-A97, độ dày 2 mm), và giá trị b chênh lệch màu sắc được đo bằng máy đo quang phổ CM-5 (do KONICA MINOLTA, INC. sản xuất). Là giá trị đo được, Δb^* khi nước tinh khiết được sử dụng làm mẫu trắng được sử dụng. Thay đổi về sự chênh lệch màu sắc được tính theo công thức sau.

(Thay đổi lượng chênh lệch màu sắc (giá trị Δb)) = (Giá trị đo được của dung dịch thử nghiệm sau khi giữ nhiệt (giá trị b sau khi thử nghiệm tăng tốc)) - (Giá trị đo được của dung dịch thử nghiệm trước khi giữ nhiệt (giá trị b trước khi thử nghiệm tăng tốc))

Giá trị b được sử dụng làm chỉ báo về độ trong suốt. Do đó, giá trị Δb

càng nhỏ, sự tạo màu càng ít. Ngoài ra, khi tỷ lệ Δb giữa hai giá trị là 1,4 hoặc nhỏ hơn, sự chênh lệch về tạo màu không được cảm nhận nhiều. Mặt khác, khi tỷ lệ này vượt quá 1,4, đã thấy rằng sự chênh lệch về tạo màu có thể nhìn thấy rõ ràng và chất lượng có thể bất tiện. Do đó, việc có hoặc không có sự tạo màu được xác định bởi tỷ lệ khi giá trị Δb của mẫu trong đó không quan sát thấy sự thay đổi về tạo màu được đặt thành 1 là 1,4 hoặc nhỏ hơn.

Thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn kết tủa của axit ascorbic

Sự có hoặc không có kết tủa của axit ascorbic khi các chế phẩm dùng ngoài da theo một số ví dụ và ví dụ so sánh của sáng chế được bảo quản ở nhiệt độ thấp được đánh giá bằng mắt thường. Cụ thể, axit ascorbic được bổ sung vào dung dịch hỗn hợp của các thành phần khác nhau theo công thức (% khối lượng) được mô tả trong bảng công thức, và được hòa tan bằng cách trộn và gia nhiệt hỗn hợp ở 60°C trong 10 phút để chuẩn bị chế phẩm. Chế phẩm đã chuẩn bị được đổ đầy vào chai thủy tinh trong suốt, và chai thủy tinh này được để yên ở 4°C trong điều kiện chắn sáng và bảo quản trong 1 tuần hoặc 4 tuần, sau đó quan sát bằng mắt thường từng dung dịch thử nghiệm để xác định sự có hoặc không có kết tủa tinh thể.

Tiêu chuẩn đánh giá

○: Kết tủa không thể được xác nhận bằng mắt thường.

×: Kết tủa có thể được xác nhận bằng mắt thường.

Thử nghiệm hấp thụ qua da của axit ascorbic

Sự hấp thụ qua da của chế phẩm dùng ngoài da theo một số ví dụ và ví dụ so sánh của sáng chế đã được kiểm nghiệm. Bằng cách cải thiện sự hấp thụ qua da, axit ascorbic thấm vào bên trong da, do đó hiệu quả chống lão hóa cao hơn như một chế phẩm được kỳ vọng. Đó là, trong một số trường hợp, có thể

phát huy hiệu quả của axit ascorbic vào sâu trong lớp sừng.

Sự hấp thụ qua da của axit ascorbic trong các chế phẩm dùng ngoài da được chuẩn bị trong ví dụ và ví dụ so sánh được xác nhận bằng phép đo bằng cách đánh giá bằng cách lột bỏ lớp sừng.

Cụ thể, thứ nhất, lượng axit ascorbic trong lớp sừng của các thành phần thấm vào da của cánh tay trên và cẳng tay người khỏe mạnh đã được xác nhận bằng cách lột bỏ băng. Đối tượng là hai đối tượng nam khỏe mạnh đã tự nguyện đồng ý tham gia thử nghiệm. Băng được tẩm 750 μL chế phẩm dùng ngoài da của ví dụ hoặc ví dụ so sánh được gắn vào phần bên trong có kích thước 1,5 cm $\times$ 1,5 cm của cánh tay trên của đối tượng, và để trong 5 phút. Sau khi loại bỏ băng, mẫu còn lại trên bề mặt da được loại bỏ bằng băng mới và để trong 30 phút. Thời gian này được xác định là thời gian thấm mẫu. Sau đó, sử dụng băng vá (do Sumitomo 3M sản xuất), việc lột bỏ băng được thực hiện liên tục 7 lần từ vị trí áp dụng để tẩy các tế bào sừng, và tất cả các lớp của băng thu được này được sử dụng làm mẫu đo. Số lượng dải băng được thiết lập bằng cách xác nhận bằng thử nghiệm sơ bộ rằng lượng tế bào sừng cần thiết đã được bóc ra đối với mỗi dải băng và không viêm cũng không đau sau khi lột bỏ băng.

Mẫu đo thu được này được chiết với 1 mL dung dịch chiết của hỗn hợp Tritonx-100 (do MP Biomedicals sản xuất), mercaptoethanol (do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất) và nước tinh khiết (1 : 1 : 1000). Lượng thấm của axit ascorbic ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) được đo bằng HPLC từ dung dịch chiết mà từ đó các chất lạ được loại bỏ bằng bộ lọc ống tiêm 0,45 μm (do GL Sciences Inc. sản xuất). Phép đo được thực hiện bằng cách áp dụng trên HPLC do Agilent Technologies, Inc. sản xuất (pha động: acetonitril/dung dịch phosphat 0,02 M (pH 3,0) (1 : 9), bước sóng phát hiện độ hấp thụ: 270 nm) được trang bị cột pha

đảo ngược (CAPCELL PAK C18 SG120, do Shiseido Co., Ltd. sản xuất) và đo lượng axit L-ascorbic có trong dung dịch. Về kết quả, các giá trị thu được bằng cách tính trung bình các giá trị đo được của các mẫu đo được thu thập từ mỗi cánh tay trong số ba cánh tay của hai đối tượng thử nghiệm được so sánh dưới dạng lượng thấm ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Việc phát hiện axit ascorbic bằng HPLC được thực hiện bằng cách sử dụng cột pha đảo ngược (CAPCELL PAK C18 SG120, do Shiseido Co., Ltd. sản xuất) ở bước sóng 270 nm sử dụng máy đo hấp thụ tia cực tím, và hàm lượng được tính từ đường chuẩn.

Các Ví dụ 1-1 đến 1-6, các Ví dụ so sánh 1-1 đến 1-3

Các chế phẩm dùng ngoài da của các ví dụ và các ví dụ so sánh có các thành phần được thể hiện trong Bảng 1 được chuẩn bị theo phương pháp thông thường. Trong số các mục đánh giá, tỷ lệ Δb là tỷ lệ các giá trị so sánh sử dụng giá trị chênh lệch màu sắc của chế phẩm dùng ngoài da trong Ví dụ 1-1 làm chuẩn (1). Nghĩa là, tỷ lệ ổn định đại diện cho tỷ lệ Δb .

Các kết quả của thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn tạo màu của axit ascorbic của các chế phẩm của các Ví dụ và Ví dụ so sánh được thể hiện chung trong các Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1

		Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ 1-3	Ví dụ 1-4	Ví dụ so sánh 1-1	Ví dụ so sánh 1-2	Ví dụ so sánh 1-3
Tên thành phần		Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)
Axit ascorbic		5	5	5	5	5	5	5
Nước tinh khiết		10	10	10	10	10	10	10
1,3-Propanediol		40	30	40	30	-	-	-
Propylen glycol		-	30	-	-	-	-	15
Etanol khan		-	-	45	-	-	45	-
1,3-Butyren glycol		45	25	-	55	45	-	45
Dipropylen glycol		-	-	-	-	40	40	25
Tổng cộng		100	100	100	100	100	100	100
Độ pH		3,04	2,84	3,05	3,12	3,03	3,05	3
Đánh giá	Tỷ lệ (tỷ lệ Δb) ổn định (1 tuần) ở 50°C	1,00	1,22	1,25	1,25	1,72	1,78	1,91

Bảng 2

		Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ 1-5	Ví dụ 1-6	Ví dụ so sánh 1-3
Tên thành phần		Lượng pha trộn	Lượng pha trộn	Lượng pha trộn	Lượng pha trộn	Lượng pha trộn
		(% khối lượng)	(% khối lượng)	(% khối lượng)	(% khối lượng)	(% khối lượng)
Axit ascorbic		5	5	5	5	5
Nước tinh khiết		10	10	10	10	10
1,3-Propanediol		40	30	30	-	-
Propylen glycol		-	30	30	40	15
Etanol khan		-	-	25	-	-
1,3-Butyren glycol		45	25	-	45	45
Dipropylen glycol		-	-	-	-	25
Tổng cộng		100	100	100	100	100
Độ pH		3,04	2,84	2,96	2,94	3
Đánh giá	Tỷ lệ (tỷ lệ Δb) ổn định (4 tuần) ở 40°C	1	1,13	1,38	1,38	1,89

Các chế phẩm của các Ví dụ có tác dụng ngăn chặn tạo màu ngay cả khi được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ cao, và thể hiện độ ổn định vượt trội

trong một khoảng thời gian dài. Mặt khác, các chế phẩm của các Ví dụ so sánh được quan sát là có màu trong các điều kiện bảo quản của thử nghiệm.

Các Ví dụ 2-1 đến 2-2, Ví dụ so sánh 2-1

Các chế phẩm dùng ngoài da của các ví dụ và ví dụ so sánh có các thành phần được thể hiện trong Bảng 3 được chuẩn bị theo phương pháp thông thường. Trong số các mục đánh giá, tỷ lệ Δb là tỷ lệ các giá trị so sánh sử dụng giá trị chênh lệch màu sắc của chế phẩm dùng ngoài da trong Ví dụ 2-1 làm chuẩn (1). Nghĩa là, tỷ lệ ổn định đại diện cho tỷ lệ khi giá trị Δb trong Ví dụ 2-1 là 1.

Các kết quả của thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn tạo màu của axit ascorbic và các kết quả của thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn kết tủa của axit ascorbic của các chế phẩm của các Ví dụ và Ví dụ so sánh được thể hiện chung trong Bảng 3.

Bảng 3

	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ so sánh 2-1
Tên thành phần	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)
Axit ascorbic	8	10	15
Nước tinh khiết	10	10	10
1,3-Propanediol	-	-	-
Propylen glycol	40	40	40
Etanol khan	-	-	-
1,3- Butyren glycol	20	20	20

Dipropylen glycol		22	20	15
Tổng cộng		100	100	100
Độ pH		2,63	2,55	2,51
Đánh giá	Tỷ lệ (tỷ lệ Δb) ổn định (1 tuần) ở 50°C	1,00	1,27	1,72
	Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 1 tuần)	○	○	×
	Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 4 tuần)	○	○	×

Nghĩa là, có thể thấy rằng các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ đạt được cả đặc tính ngăn chặn kết tủa của axit ascorbic và ngăn chặn tạo màu của chế phẩm.

Các Ví dụ 3-1 đến 3-3, các Ví dụ so sánh 3-1 đến 3-2

Các chế phẩm dùng ngoài da của các Ví dụ và Ví dụ so sánh có các thành phần được thể hiện trong Bảng 4 được chuẩn bị theo phương pháp thông thường.

Các kết quả của thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn tạo màu của axit ascorbic và các kết quả của thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn kết tủa của axit ascorbic của các chế phẩm của các Ví dụ và Ví dụ so sánh được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

		Ví dụ 3-1	Ví dụ 3-2	Ví dụ so sánh 3-1	Ví dụ so sánh 3-2
Tên thành phần		Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)
Axit ascorbic		10	10	10	10
Nước tinh khiết		10	10	10	10
1,3-Propanediol		70	60	30	10
Etanol khan		10	10	10	10
Ethoxydiglycol		-	10	40	60
Tổng cộng		100	100	100	100
Độ pH		2,88	2,98	2,94	2,9
Đánh giá	Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 1 tuần)	○	○	×	×
	Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 4 tuần)	○	○	×	×

Các Ví dụ 4-1 đến 4-3, các Ví dụ so sánh 4-1 đến 4-2

Các chế phẩm dùng ngoài da của các ví dụ và các ví dụ so sánh có các

thành phần được thể hiện trong Bảng 5 được chuẩn bị theo phương pháp thông thường.

Các kết quả của thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn tạo màu của axit ascorbic và các kết quả của thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn kết tủa của axit ascorbic của các chế phẩm trong các Ví dụ và Ví dụ so sánh được thể hiện chung trong Bảng 4. Trong số các mục đánh giá, tỷ lệ Δb là tỷ lệ các giá trị so sánh sử dụng giá trị chênh lệch màu sắc của chế phẩm dùng ngoài da trong Ví dụ 4-1 làm chuẩn (1). Nghĩa là, tỷ lệ ổn định đại diện cho tỷ lệ khi giá trị Δb trong Ví dụ 4-1 là 1.

Bảng 5

	Ví dụ 4-1	Ví dụ 4-2	Ví dụ 4-3	Ví dụ so sánh 4-1	Ví dụ so sánh 4-2
Tên thành phần	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)
Axit ascorbic	10	10	10	10	10
Nước tinh khiết	10	10	10	10	10
1,3-Propanediol	70	60	40	30	10
Trimethylglyxin	1	1	1	1	1
Etanol khan	9	9	9	9	9
Ethoxydiglycol	-	10	30	40	60
Tổng cộng	100	100	100	100	100

Độ pH		4,01	4,01	4,04	4,02	3,87
Đánh giá	Tỷ lệ (tỷ lệ Δb) ổn định (1 tuần) ở 50°C	1,0	1,12	1,52	1,91	2,67
	Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 1 tuần)	○	○	○	○	○
	Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 4 tuần)	○	○	○	○	○

Có thể thấy rằng các chế phẩm được thể hiện trong các ví dụ đạt được cả đặc tính ngăn chặn kết tủa của axit ascorbic và ngăn chặn tạo màu của chế phẩm ở nhiệt độ thấp. Ví dụ, khi nồng độ ethoxydiglycol cao tới 40% khối lượng hoặc lớn hơn, kết tủa được quan sát thấy ở độ pH thấp, đặc biệt là ở nhiệt độ thấp. Trong công thức có độ pH tăng nhẹ, không quan sát thấy kết tủa của ethoxydiglycol ở nhiệt độ thấp ngay cả ở nồng độ cao, nhưng đã thấy rằng ở 30% khối lượng hoặc lớn hơn, mức độ tạo màu cao rõ ràng. Từ đó, tốt hơn là hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng ngay cả khi nó được pha trộn.

Hơn nữa, các kết quả của thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn tạo màu của axit ascorbic và các kết quả của thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn kết tủa của axit ascorbic, và các kết quả của thử nghiệm hấp thụ qua da của các chế phẩm của các Ví dụ và Ví dụ so sánh khác được thể hiện trong Bảng 6. Trong số các mục đánh giá, tỷ lệ Δb là tỷ lệ các giá trị so sánh sử dụng giá trị chênh lệch màu sắc của chế phẩm dùng ngoài da trong Ví dụ 5-1 làm chuẩn (1). Nghĩa là, tỷ

lệ ổn định đại diện cho tỷ lệ khi giá trị Δb trong Ví dụ 5-1 là 1.

Bảng 6

		Ví dụ 5-1	Ví dụ 5-2	Ví dụ so sánh 5-1	Ví dụ so sánh 5-2
Tên thành phần		Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)	Lượng pha trộn (% khối lượng)
Axit ascorbic		5	5	5	5
Nước tinh khiết		10	10	10	10
1,3-Propanediol		70	35	-	-
Propylen glycol		-	35	-	-
Etanol khan		10	10	10	10
1,3- Butyren glycol		5	5	75	5
Dipropylen glycol		-	-	-	70
Tổng cộng		100	100	100	100
Độ pH		3,21	3,06	3,11	3,13
	Tỷ lệ (tỷ lệ Δb) ổn định (1 tuần) ở 50°C	1,0	1,33	1,22	1,86
Đánh giá	Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 1 tuần)	○	○	×	○

	Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 4 tuần)	○	○	×	○
	Sự hấp thụ qua da	○	○	×	×

Có thể thấy rằng các chế phẩm của các ví dụ, khi so với các chế phẩm của các ví dụ so sánh, đạt được cả các đặc tính ngăn chặn kết tủa của axit ascorbic ngay cả khi bảo quản ở nhiệt độ thấp và ngăn chặn tạo màu của chế phẩm bằng cách bảo quản. Hơn thế nữa, có thể thấy rằng chế phẩm theo sáng chế cũng có sự hấp thụ qua da vượt trội.

Các kết quả của sự hấp thụ qua da của các chế phẩm trong các Ví dụ 5-1 đến 5-2 và các Ví dụ so sánh 5-1 đến 5-2 được thể hiện trong Fig. 1.

Tiếp theo, các chế phẩm dùng ngoài da có các thành phần được thể hiện trong các Bảng 7 đến Bảng 9 được chuẩn bị theo phương pháp thông thường. Sau đó, các chế phẩm này được thử nghiệm theo từng hạng mục thử nghiệm.

Thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn tạo màu của axit ascorbic

Các chế phẩm dùng ngoài da có các thành phần được thể hiện trong các Bảng 7 đến Bảng 9 được đánh giá bằng mắt thường và bằng máy đo sự chênh lệch màu sắc đối với sự có hoặc không có sự ngăn chặn tạo màu sau khi bảo quản ở 40°C hoặc 50°C. Cụ thể, thử nghiệm xác nhận được thực hiện bằng phương pháp chính xác giống như phương pháp được thực hiện trong các Ví dụ 1 đến 5 và các Ví dụ so sánh 1 đến 5.

Thử nghiệm xác nhận về sự ngăn chặn kết tủa của axit ascorbic

Sự có hoặc không có của kết tủa của axit ascorbic khi các chế phẩm dùng ngoài da có các thành phần được thể hiện trong các Bảng 7 đến Bảng 9

được bảo quản ở nhiệt độ thấp được đánh giá bằng mắt thường. Cụ thể, thử nghiệm xác nhận được thực hiện bằng phương pháp chính xác giống như phương pháp được thực hiện trong các Ví dụ 1 đến 5 và các Ví dụ so sánh 1 đến 5.

Thử nghiệm hấp thụ qua da của axit ascorbic

Sự hấp thụ qua da của chế phẩm dùng ngoài da theo một số ví dụ và ví dụ so sánh của sáng chế thứ hai đã được kiểm nghiệm. Bằng cách cải thiện sự hấp thụ qua da, axit ascorbic thấm vào bên trong da, do đó tác dụng chống lão hóa cao hơn như chế phẩm được kỳ vọng. Đó là, trong một số trường hợp, có thể phát huy tác dụng của axit ascorbic vào sâu trong lớp sừng.

Sự hấp thụ qua da của axit ascorbic trong các chế phẩm dùng ngoài da được chuẩn bị trong các Ví dụ và Ví dụ so sánh được xác nhận bằng phép đo bằng cách đánh giá bằng cách lột bỏ lớp sừng. Cụ thể, thử nghiệm xác nhận được thực hiện bằng phương pháp chính xác giống như phương pháp được thực hiện trong các Ví dụ 1 đến 5 và các Ví dụ so sánh 1 đến 5.

Các Ví dụ 6-1 đến 8-1, các Ví dụ so sánh 6-2 đến 8-3

Các chế phẩm dùng ngoài da của các ví dụ và các ví dụ so sánh bao gồm các thành phần được thể hiện trong Bảng 7 được chuẩn bị theo phương pháp thông thường. Trong số các mục đánh giá trong cùng một bảng, tỷ lệ Δb là tỷ lệ các giá trị so sánh sử dụng giá trị chênh lệch màu sắc của chế phẩm dùng ngoài da trong Ví dụ 1 làm chuẩn (1). Nghĩa là, tỷ lệ ổn định đại diện cho tỷ lệ Δb . Hơn nữa, các tỷ lệ được mô tả trong các cột của kết quả thử nghiệm hấp thụ qua da của các chế phẩm dùng ngoài da của các Ví dụ và các Ví dụ so sánh là các giá trị thu được bằng tỷ lệ sử dụng lượng hấp thụ qua da của Ví dụ so sánh 5-1 (công thức 40) được pha trộn dựa trên 1,3-butylen glycol là 1.

Tỷ lệ = (Lượng hấp thụ qua da của chế phẩm trong ví dụ và ví dụ so sánh bất kỳ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$))/(Lượng hấp thụ qua da của chế phẩm trong ví dụ so sánh 5-1 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$))

Các kết quả của thử nghiệm của các chế phẩm trong các ví dụ và ví dụ so sánh được thể hiện chung trong các Bảng 7 đến Bảng 9.

Bảng 7

	Ví dụ 6-1	Ví dụ so sánh 6-1	Ví dụ so sánh 6-2
Tên thành phần	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)
Axit ascorbic	15	15	15
Nước tinh khiết	18,5	18,5	18,5
Trimethylglyxin	1,5	1,5	1,5
Propylen glycol	60	-	-
Etanol khan	5	5	5
1,3- Butyren glycol	-	60	-
Dipropylen glycol	-	-	60
Tổng cộng	100	100	100
Độ pH	3,22	3,47	3,38
Tỷ lệ (tỷ lệ ổn định (4 tuần) ở 40°C)	1	1,14	2,01
Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau	○	×	○

4°C 1 tuần)			
Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 4°C 2 tuần)	○	×	×
Độ ổn định nhiệt độ thấp (kết tủa sau 4°C 4 tuần)	○	×	×
Thử nghiệm hấp thụ qua da (tỷ lệ)	3,48	1	1,04

Bảng 8

	Ví dụ 7-1	Ví dụ so sánh 7-1	Ví dụ so sánh 7-2	Ví dụ so sánh 7-3
Tên thành phần	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)
Axit ascorbic	10	10	10	10
Nước tinh khiết	15	15	15	15
Na succinat	0,3	0,3	0,3	0,3
Etanol khan	8	8	8	8
1,3-Propanediol	66,7	-	-	-
Ethoxydiglycol	-	-	-	66,7
1,3- Butyren glycol	-	-	66,7	
Dipropylen glycol	-	66,7	-	-
Tổng cộng	100	100	100	100

Độ pH	4,48	4,6	4,45	4,05
Tỷ lệ Δb tỷ lệ (tỷ lệ Δb) ổn định (2 tuần) ở 50°C	1	1,38	3,52	-
4°C 1 tuần	○	○	○	-
4°C 4 tuần	○	○	○	-
Thử nghiệm hấp thụ qua da (tỷ lệ)	9,07	-	1,00	2,48

Bảng 9

	Ví dụ 8-1	Ví dụ so sánh 8-1	Ví dụ so sánh 8-2
Tên thành phần	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)
Axit ascorbic	20	20	20
Nước tinh khiết	40	40	40
Na succinat	4	4	4
Etanol khan	3	3	3
1,3-Propanediol	33	-	-
1,3- Butyren glycol	-	-	33
Dipropylen glycol	-	33	-
Tổng cộng	100	100	100
Độ pH	4,22	4,26	4,26
4°C 1 tuần	○	○	○

4°C 4 tuần	○	×	×
Thử nghiệm hấp thụ qua da (4 đến 7 tấm) (tỷ lệ)	6,31	1,18	1,00

Các chế phẩm của các Ví dụ có tác dụng ngăn chặn tạo màu ngay cả khi được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ cao, và thể hiện độ ổn định vượt trội trong một khoảng thời gian dài. Mặt khác, các chế phẩm của các Ví dụ so sánh được quan sát thấy có màu trong các điều kiện bảo quản của thử nghiệm. Ngoài ra, các chế phẩm của các ví dụ được ngăn chặn kết tủa ở nhiệt độ thấp khi so với các chế phẩm của các ví dụ so sánh.

Các Ví dụ công thức

Các ví dụ công thức được thể hiện trong các Bảng 10 đến Bảng 12 bên dưới. Các ví dụ công thức bất kỳ có thể được sử dụng phù hợp cho sữa dưỡng da, tinh chất, và các loại tương tự. Hàm lượng trong các ví dụ công thức đều là % khối lượng.

Bảng 10

	Ví dụ công thức 1	Ví dụ công thức 2	Ví dụ công thức 3	Ví dụ công thức 4	Ví dụ công thức 5	Ví dụ công thức 6	Ví dụ công thức 7	Ví dụ công thức 8
Tên thành phần	Lượng pha trộn (%) khối lượng)	Lượng pha trộn (%) khối lượng)	Lượng pha trộn (%) khối lượng)	Lượng pha trộn (%) khối lượng)	Lượng pha trộn (%) khối lượng)	Lượng pha trộn (%) khối lượng)	Lượng pha trộn (%) khối lượng)	Lượng pha trộn (%) khối lượng)
Axit ascorbic	10	10	10	5	5	3	3	1
Propylen glycol	7,69	-	8,99	34,19	22,59	35,09	27,49	20,59
1,3-Propanediol	35	46,69	35	20	30	35	50	60
Polyetylen glycol 400	10	15	-	15	15	10	-	-
1,3- Butyren glycol	-	5	10	2	10	-	5	5
Dipropylen glycol	10	-	-	4	-	10	-	-

Glyxerin đậm đặc	-	-	4	-	-	-	-	-	-
Etanol khan	5	5	8	8	10	-	10	-	10
Nước hoa	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-	-	-
Nước tinh khiết	20	16	12	10	6	5	3	2	2
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 40	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-
Dầu jojoba	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-
Polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (4) xetyl ete	-	-	0,2	0,2	0,4	0,2	-	-	-
Polyoxyetylen polyoxypropylen dexyl tetradexyl ete	0,2	0,2	-	-	-	-	0,2	0,2	0,2
Trimetyl glyxin	0,5	0,5	-	-	0,1	-	-	-	-

L-Carnitin	-	-	0,3	-	-	-	-	-
d-4-Tocopherol	0,1	0,1	-	0,1	0,1	-	0,1	-
Chiết xuất quả nho	0,5	0,5	0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	0,5
Chiết xuất chanh	0,5	0,5	0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	0,5
Chiết xuất kiwi	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Chiết xuất atisô	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ethoxydiglycol	-	-	10	-	-	-	-	-
Na hyaluronat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tổng cộng	100	100	100	100	100	100	100	100

Bảng 11

	Ví dụ công thức 9	Ví dụ công thức 10	Ví dụ công thức 11	Ví dụ công thức 12	Ví dụ công thức 13	Ví dụ công thức 14	Ví dụ công thức 15	Ví dụ công thức 16	Ví dụ công thức 17	Ví dụ công thức 18	Ví dụ công thức 19
Tên thành phần	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)
Axit ascorbic	25	25	25	25	25	20	20	20	20	20	20
Propylen glycol	11,14	22,18	19,08	15,14	-	25,33	23,08	25,94	16,93	31,08	32,94
1,3- Propanediol	40	30	30	30	35,63	30	30	20	20	20	20
Polyetylen glycol 400	-	-	-	5	-	-	-	-	-	2	-
1,3-Butyren glycol	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
Dipropylen glycol	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	2
Glyxerin đậm đặc	-	-	-	-	-	0,5	-	5	-	-	-
Etanol khan	-	-	3	3	15	3	3	5	10	-	5
Trimetyl glyxin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

L-Carnitin	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	3
Axit 3-O-ethylascorbic	-	0,3	-	-	-	0,3	-	-	0,2	-	-
Natri xitrat	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Natri succinat	-	0,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Natri lactat	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Natri dl-pyrolidoncarbonylat	-	-	-	-	2	-	-	-	1	-	-
Nước tinh khiết	22	20	20	20	20	18	20	20	30	25	15
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 40	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (4) xetyl ete	0,2	0,4	-	-	-	0,2	0,2	0,4	0,2	0,2	0,4
Polyoxyetylen polyoxypropylen dextyl tetradexyl ete	-	-	-	0,2	0,5	-	-	-	-	-	-
Dầu jojoba	-	0,1	-	-	-	-	0,05	-	-	0,05	-

d- Δ - Tocopherol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	0,1	0,1	-	0,1
dl- α - Tocopherol axetat	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	0,1	-
Chiết xuất quả nho	0,5	0,1	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Chiết xuất chanh	0,5	0,1	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Chiết xuất kiwi	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Chiết xuất atisô	0,1	0,1	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Nước hoa	0,3	0,3	0,3	0,3	-	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Dikali glyxyrrhizinat	0,05	0,05	-	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Axit hyaluronic thủy phân	-	0,01	0,01	-	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Na hyaluronat	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	-	0,01	0,01	-
Tổng cộng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Bảng 12

	Ví dụ công thức 20	Ví dụ công thức 21	Ví dụ công thức 22	Ví dụ công thức 23	Ví dụ công thức 24	Ví dụ công thức 25	Ví dụ công thức 26	Ví dụ công thức 27	Ví dụ công thức 28	Ví dụ công thức 29	Ví dụ công thức 30	Ví dụ công thức 31
Tên thành phần	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)	Lượng pha trộn (%)
Axit ascorbic	20	20	20	15	15	15	15	15	10	10	10	10
Propylen glycol	-	37,57	33,94	25,43	23,33	47,03	14,83	1,63	14,73	55,22	42,68	25,63
1,3- Propanediol	60,13	20	20	30	35	20	25	10	50	-	25	15
Polyetylen glycol 400	-	-	3	-	-	-	10	30	-	5	-	15
1,3- Butyren glycol	-	-	-	-	-	-	-	5	5	5	-	8
Dipropylen glycol	-	-	-	3	-	-	10	15	-	-	-	4
Glyxerin đậm đặc	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	0,5
Etanol khan	-	2	1	5	5	-	5	5	10	15	8	8

Trimetyl glyxin	-	-	-	-	-	-	1	0,5	-	-	-	-
L-Carnitin	-	--	-	-	-	-	-	0,5	-	-	0,5	-
Axit 3-O-ethylascorbic	-	0,01	-	-	-	-	-	0,5	-	-	0,5	-
Natri xitrat	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Natri succinat	-	0,5	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Natri lactat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01	-	-
Natri dl-pyrolidoncarb oxylat	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-
Nước tinh khiết	18	18	20	20	18	15	18	15	10	8	12	12
Dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen 40	-	-	-	0,2	0,2	-	-	-	-	-	-	-
Polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (4) xetyl ete	0,2	0,2	0,4	-	0,2	0,3	-	-	-	-	0,2	0,2
Polyoxyetylen polyoxypropylen dexyl tetradexyl ete	-	-	-	0,2	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2	-	-

Dầu jojoba	-	0,05	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-
d- Δ - Tocopherol	0,1	-	0,1	0,1	0,1	-	0,1	0,1	-	-	0,1	0,1
dl- α - Tocopherol axetat	-	0,1	-	-	-	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Chiết xuất quả nho	0,5	0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	0,1	0,5	-	0,5	-	0,5
Chiết xuất chanh	0,5	0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	0,1	0,5	-	0,5	0,5	0,5
Chiết xuất kiwi	0,1	0,1	0,1	0,1	-	0,1	0,1	0,1	-	0,1	0,1	0,1
Chiết xuất atisô	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	0,1	0,1	0,1
Nước hoa	0,3	0,3	0,3	0,3	-	0,3	0,3	0,3	-	0,3	0,3	0,3
Dikali glyxyrrhizinat	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	-	0,05
Axit hyaluronic thủy phân	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Na hyaluronat	0,01	0,01	-	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tổng cộng	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng ngoài da bao gồm:

(A) từ 1% khối lượng đến 10% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic;

(B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon;

(C) từ 5% khối lượng đến 20% khối lượng của nước, và 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của etanol có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn.

2. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 1, trong đó hàm lượng thành phần (B) là 40% khối lượng hoặc lớn hơn.

3. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hàm lượng axit ascorbic hoặc muối của nó là từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng.

4. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hàm lượng nước (C) là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

5. Chế phẩm dùng ngoài da bao gồm:

(A) từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic;

(B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C); và

(C) nước,

có hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 5% khối lượng, $(C)/(A) =$ từ 0,2 đến 5, và độ pH từ 2,0 đến 6,0.

6. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong

đó chế phẩm này còn bao gồm butylen glycol và/hoặc rượu bậc thấp.

7. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó thành phần (B) là 1,3-propanediol và/hoặc propylen glycol.

8. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó thành phần (B) chứa ít nhất 1,3-propanediol.

9. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hàm lượng ethoxydiglycol là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn.

10. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm dùng ngoài da là chế phẩm dùng ngoài da được hòa tan có độ truyền qua ở bước sóng 700 nm là từ 85% đến 100%.

11. Chế phẩm dùng ngoài da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, để thúc đẩy sự hấp thụ qua da của axit ascorbic.

12. Phương pháp ngăn chặn tạo màu và/hoặc kết tủa tinh thể của chế phẩm dùng ngoài da chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic bằng cách sử dụng kết hợp:

(A) từ 1% khối lượng đến 10% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic;

(B) 30% khối lượng hoặc lớn hơn của diol có 3 nguyên tử cacbon;

(C) từ 5% khối lượng đến 20% khối lượng của nước, và 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn của etanol

và thiết lập hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 30% khối lượng, và độ pH bằng 4,5 hoặc thấp hơn.

13. Phương pháp ngăn chặn tạo màu và/hoặc kết tủa tinh thể của chế phẩm dùng ngoài da chứa (A) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit

ascorbic, và muối của axit ascorbic bằng cách chứa:

(A) từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng của ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm axit ascorbic, và muối của axit ascorbic,

(B) từ 30% khối lượng đến 90% khối lượng của diol có 3 nguyên tử cacbon trong các thành phần không phải (A) và (C); và

(C) nước, và thiết lập hàm lượng ethoxydiglycol nhỏ hơn 5% khối lượng, $(C)/(A) =$ từ 0,2 đến 5,0, và độ pH từ 2,0 đến 6,0.

FIG. 1

