



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0022123

(51)⁷ **A61K 36/899, 8/97, A61Q 19/08, A61P 17/06, 17/10**

(21)	1-2011-01501	(22)	15.09.2009		
(86)	PCT/EP2009/061972	15.09.2009	(87)	WO2010/054879	20.05.2010
(30)	0857757	14.11.2008	FR		
(45)	25.11.2019	380	(43)	25.09.2011	282
(73)	PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE (FR) 45, place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, France				
(72)	MANDEAU, Anne (FR), FABRE, Bernard (FR), ARIES, Marie-Francoise (FR)				
(74)	Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)				

(54) **CHẾ PHẨM VÀ MỸ PHẨM CHỨA DỊCH CHIẾT CỦA PHẦN TRÊN MẶT ĐẤT CỦA CÂY YẾN MẠCH ĐƯỢC THU HOẠCH TRƯỚC GIAI ĐOẠN TRỞ BÔNG DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH NGOÀI DA**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm và mỹ phẩm chứa dịch chiết của phần trên đất của cây yến mạch ngoại trừ hạt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dịch chiết của phần trên mặt đất của cây yến mạch, tốt hơn là được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông và ứng dụng dịch chiết này để điều trị các bệnh viêm da.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cây yến mạch hoặc *Avena sativa* L. là cây trồng hằng năm có thể cao đến 1m50. Khi nảy mầm, cây con phát triển như cỏ và sau đó phát triển một số thân cây với kiểu phát triển nhất định. Thân cây hoặc gốc rễ này là rỗng, có đường kính chỉ vài milimet, thỉnh thoảng bị ngắt đoạn ở các vị trí lá mà lá cây xen vào, bằng các đoạn chẵn hoàn toàn được gọi là đốt. Khoảng cách giữa các đốt, lúc đầu rất ngắn ở phía dưới thân cây, lên cao trở nên dài hơn.

Các lá xen kẽ nhau, xếp thành hai dãy, có màu xanh lam xám; các lá này được đính vào thân cây ở các đốt, thông qua lớp vỏ dài xẻ ở phía trước che phủ gần như toàn bộ khoảng cách giữa các nốt phía trên. Phiến lá được tách rời ra khỏi đó tạo thành góc vuông. Phiến lá rộng, được tạo thành nhiều dải nhỏ, được bao phủ bằng nhiều gân lá song song (phần có gân lá thẳng); thường có lông tơ. Ở phiến lá nơi mà lớp vỏ tách rời ra, quan sát được màng lan dài mịn của lớp vỏ là ngắn và được cắt cụt, được gọi là lưỡi bẹ, giữa thân cây và phiến lá.

Thân cây tận cùng bằng chùy hoa lớn trải ra theo tất cả các hướng, có dạng hình chóp rất dễ long ra, tất cả các nhánh của nó tận cùng bằng cụm hoa cơ sở với cấu trúc giống nhau trong tất cả họ *Poaceae* và được gọi là bông con. Các bông con này là dốc xuống, tương đối lớn và chỉ có hai hoa. Bông con không được sinh ra ở nách lá của lá bắc mẹ, mà cách ra một chút từ vị trí mọc ra, bông này mang hai lá bắc đối diện nhau một cách đặc biệt, được gọi là mày.

Mày của cây yến mạch có kích cỡ lớn; nó có chiều dài đến 2 cm và bao hoàn toàn bông con; các mày này là có dạng cây giáo, có 7-9 gân lá và có lông tơ. Các mày hoa này là nhỏ; mày hoa bên ngoài mang một cạnh xoắn vào nhau, không được mọc ra ở đỉnh mà ở phía sau, mà vượt quá bông con hơn một xentimet.

Ngay ở phía trên mày hoa, trục hoa mang hai phần nhỏ không nhìn thấy rõ, mày hoa và cuối cùng là hoa thực sự biến đổi thành ba nhị hoa và ba noãn. Các nhị hoa, lúc đầu về cơ bản là không cuống, sau đó nhận thấy mạng lưới của nó bất ngờ kéo dài ra khi trở hoa, làm cho bao phấn được thò ra và thông xuống ra khỏi bông con. Các bao phấn này được gài vào mạng lưới chỉ qua vùng ở giữa, từ đầu tên của chúng là bao phấn cố định giữa và đung đưa. Ba noãn này tạo thành bầu nhụy một ô, với kiểu là được chia thành thùy lá có đầu nhụy mượt như lông tơ và rất trái dài. Tất cả các đặc tính này tương ứng với kiểu thụ phấn bằng gió. Chỉ có một noãn là nằm ngược và nằm thẳng lên trên của đáy khoang bầu nhụy.

Quả là quả bế thuộc một loại nhất định, trong đó lớp tạo thành bên ngoài sẽ được áp trực tiếp tựa vào vỏ quả. Quả này được gọi là quả thóc. Đó là hạt dài, dạng vót nhọn, có lông tơ chứa nhiều albumin tinh bột. Phôi có lá mầm rất phát triển bao quanh rễ mầm gần như hoàn toàn và phân tách nó ra khỏi albumin. Toàn bộ phôi bị bỏ ra ở phía bên.

Quả của cây yến mạch được coi là nguyên liệu y học thô dùng để uống làm thuốc nhuận tràng do nó có tác dụng ổn định tiêu hóa, nhưng cũng được dùng trong trường hợp tăng cholesterol huyết hoặc bệnh đái tháo đường typ 2 do chứa β -glucan. Thông qua đường khu trú, quả của cây yến mạch được dùng chủ yếu làm thức ăn, mà chất lượng của nó, còn được gọi là dịch chiết keo của cây yến mạch, đã có chuyên khảo nghiên cứu trong Dược điển Mỹ: United States of Pharmacopoeia USP 22, 1990. Dịch chiết dạng keo này có đặc tính làm mềm và hóa mềm và được xác định là bột tạo ra từ quá trình xay và các xử lý khác của hạt nguyên vẹn, do đó chất lượng này tương ứng với thức ăn cây yến mạch. Các chuyên khảo nghiên cứu thiết lập các tiêu chuẩn về độ nhớt, giới hạn vi sinh vật, tổn thất do sấy khô, cỡ hạt và hàm lượng tro, lipit và nitơ.

Cũng từ phần cây yến mạch này, sử dụng dầu trong công nghiệp mỹ phẩm và cũng có thể chiết protein. Phần sau này là không tan, không được dùng trực tiếp mà

chỉ dùng sau khi thủy phân bằng enzym hoặc bằng phương pháp hóa học. Dịch thủy phân được tạo ra thông qua xử lý kỹ ở mức độ nhiều hay ít, nhờ đó có thể thu được peptit từ cây yến mạch với khối lượng phân tử thay đổi, hoặc axit amin tùy thuộc vào mức độ của quá trình thủy phân. Protein thu được từ cây yến mạch được thủy phân và kiểm tra về các đặc tính của nó trong lĩnh vực mỹ phẩm và trị bệnh ngoài da. Do vậy, đã chứng tỏ được các đặc tính của nó trên tóc, chẳng hạn như khả năng các peptit này có tạo thành lớp màng ở chân tóc, xuyên vào lớp cutin và do đó bằng tác dụng bao bọc tạo ra tác dụng dưỡng tóc.

Bằng cách thực hiện nghiên cứu nuôi cấy tế bào *in vitro*, có thể đánh giá được hoạt tính chống viêm của dịch chiết thu được từ cây yến mạch. Do vậy, dịch chiết này được chỉ ra rằng có hoạt tính ức chế đến quá trình trao đổi chất qua da của axit arachidonic và eicosanoid, đến biểu hiện của phospholipaza A₂ phân bào tan và của xyclo-oxygenaza ở dòng tế bào keratin của người, cũng như hoạt tính cảm ứng của xytokin chống viêm TGFβ1. Cũng kiểm soát được các xytokin Th1 và Th2 của các tế bào miễn dịch chẳng hạn như IL₂, IL₄, IL₅, IL₁₃, bởi dịch chiết dạng keo như vậy. Cuối cùng, nghiên cứu lâm sàng cho thấy tác dụng của dịch chiết dạng keo cây yến mạch trong mô hình gây tấy rát trong mô hình gây tấy rát mù kép và trên 12 người tình nguyện khỏe mạnh.

Phần bên ngoài của hạt cung cấp glucan được sử dụng trong các sản phẩm dinh dưỡng chứa xơ của cây yến mạch để làm giảm lượng cholesterol và nguy cơ bị bệnh tim mạch.

Các glucan của cây yến mạch cũng được khảo sát về đặc tính gây nhót và tạo gel của chúng như là nguồn bổ sung thực phẩm.

Các glucan được chiết từ cây yến mạch cũng có hoạt tính kích thích miễn dịch. Cũng chứng tỏ được các hoạt tính khác có giá trị trong lĩnh vực mỹ phẩm: bảo vệ chống lại ảnh hưởng có hại của tia UV, kích thích quá trình trao đổi tế bào, kích thích quá trình tổng hợp collagen và cải thiện tính kháng kéo của tóc.

Ngoài hạt, cây yến mạch được sử dụng như là thức ăn cỏ khô cho súc vật. Được cắt đi khi còn non, cây yến mạch tạo ra thức ăn cỏ khô xanh hơn dự tính. Cọng rom như vậy được dùng cho ngựa, bò và cừu, nhưng không được dùng làm thức ăn cho

người. Trong thuốc cổ truyền, cọng rom của cây yền mạch được sử dụng để điều chế chất lỏng ngâm để làm dịu đau do thấp khớp, đau thần kinh tọa và bệnh tật ở gan.

Ở Ấn độ, người ta dùng dịch sắc cây yền mạch thông thường cho cai nghiện thuốc phiện. Dịch chiết trong rượu được chuẩn bị từ cây tươi được sử dụng để cai nghiện thuốc lá với kết quả có ý nghĩa thống kê.

Dịch tắm trên cơ sở cọng rom cây yền mạch hoặc dịch chiết thương mại có thể dùng để điều trị: bệnh thấp khớp, chứng đau dây thần kinh, nấm eczema mạn tính, bệnh viêm da thần kinh, rối loạn mạch ngoại biên, v.v.. Cây yền mạch là đối tượng của chuyên khảo nghiên cứu EMEA (Ref. EMEA/HMPC/202966/2007) trong đó đề cập đến việc sử dụng phần trên mặt đất được làm khô được thu hoạch trước khi trổ hoa, hoặc dịch chiết lỏng (1:5, etanol 45% thể tích/thể tích) được điều chế từ phần trên mặt đất tươi của cây được thu hoạch trong thời gian trổ hoa.

Các ứng dụng truyền thống của phần trên mặt đất này được mô tả dùng trong trường hợp stress thần kinh nhẹ và giúp dễ đi vào giấc ngủ.

Từ danh mục các thành phần của cây, các phần trên mặt đất của cây yền mạch bao gồm:

Flavonoit:

⇒ C-glycosyl-flavon thuộc dạng apigenin (vitexin, isovitexin...) hoặc luteolin (orientin, isoorientin, isoscoparin...),

⇒ Flavon glycosyl hóa ở O thuộc dạng tricin,

⇒ Flavonolignan (các salcolin A và B)

- saponin bidesmosidic steroit: Avenacosit A và B (aglycone: nuatigenin).

- Protein

- Các chất khác : các hợp chất phenolic (Avenanthramit, các axit hydroxyxinamic, v.v.), sterol, cerebrosit.

Bệnh viêm da dị ứng (hoặc nấm eczema dị ứng) là bệnh ngoài da thường gặp, gây ảnh hưởng từ 10 đến 15% trẻ sơ sinh ở Pháp, tỷ lệ này gia tăng lên trong những thập niên gần đây.

Bệnh viêm da dị ứng là triệu chứng ở da của phản ứng quá mẫn gây ra do yếu tố di truyền, đây là bệnh viêm da hoặc nấm eczema viêm mạn tính, xảy ra do quyết định của yếu tố di truyền, gây ảnh hưởng từ 15 đến 30% trẻ nhỏ và từ 2 đến 10 % người lớn; xu thế mắc bệnh này đang tăng lên một cách đều đặn ở các nước công nghiệp phát triển, bệnh này tăng gấp hai lần hoặc thậm chí gấp ba lần trong ba thập niên gần đây và nay được xem như mối quan tâm chủ yếu của sức khỏe cộng đồng. Bệnh viêm da dị ứng thường có liên quan đến các rối loạn dị ứng khác chẳng hạn như bệnh viêm mũi dị ứng và bệnh hen. Bệnh này xuất hiện thường xuyên nhất ở lứa tuổi thơ ấu và đặc trưng ở sự bùng phát lặp lại trong một vài năm. Bệnh này phát triển ở đợt phát ban xen kẽ với các đợt thuyên giảm tự phát.

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bị bệnh viêm da dị ứng bị xáo trộn mạnh; Các phương pháp điều trị được áp dụng bao gồm việc dùng các chất corticosteroid và chất điều biến miễn dịch khu trú, các tác nhân toàn thân, tác dụng phụ thường gặp của các chất này hạn chế việc sử dụng trong thời gian dài, thuốc làm mềm. Phương pháp trị liệu hiện nay là phản ứng lại – điều trị sự bùng phát – nhưng đến nay ước tính rằng sự can thiệp sớm tập trung vào khống chế sự phát ban và bệnh viêm da có thể mang lại lợi ích cả khi xét về việc phòng trừ bệnh này và sự xuất hiện có thể có của bệnh hen và/hoặc viêm mũi (BIEBER, T. 2008, *Atopic dermatitis, The New England Journal of Medicine, Vol 358 (14) 1483-1494*), bệnh viêm da dị ứng được xem như là pha ban đầu của tiến trình được gọi là sự phát triển dị ứng. Trong phần lớn các trường hợp, việc chăm sóc cục bộ kèm theo là hỗ trợ cho phương pháp điều trị được sử dụng và làm giảm nhẹ bệnh cho bệnh nhân. Nay có nhu cầu đáng kể tìm ra các liệu pháp thay thế cho phương pháp điều trị dùng corticosteroid.

Bệnh viêm da dị ứng là kết quả của các tương tác phức hợp giữa các bệnh di truyền, các yếu tố môi trường chẳng hạn như các tác nhân gây dị ứng và vi sinh vật, rối loạn chức năng của rào ngăn da, sự điều hoà sai lệch của hệ miễn dịch (SPERGEL, JM. 2008, *Immunology and treatment of atopic dermatitis, Am J Clin Dermatol, Vol 9(4) 233-244*).

Bệnh vẩy nến cũng là bệnh viêm da với sự phát triển mạn tính; bệnh này gây ảnh hưởng 2% dân cư. Với bệnh viêm da dị ứng, có các bệnh viêm da mạn tính thường gặp nhất. Bệnh này đặc trưng ở sự phát triển bất thường của các tế bào biểu bì gắn liền

với phản ứng viêm. Cơ chế trung tâm của hiện tượng viêm này là liên quan đến tác động của tế bào T của hệ miễn dịch, chủ yếu là các tế bào thuộc dạng Th1 (WILSMANN-THEIS, D. ; HAGEMANN, T. ; JORDAN, I. ; RIEBER, T. ; NOVAK, N. 2008, *Facing psoriasis and atopic dermatitis : are there more similarities or more differences ?*, *Eur J Dermatol*, Vol 18 (2) 172-180) là các tế bào khởi đầu và duy trì quá trình viêm và kích thích sự tăng sinh quá mức của tế bào keratin mà sau đó tế bào này trải qua pha biệt hoá tăng lên và không hoàn toàn. Các tế bào keratin tác động đến các thụ thể làm cho chúng trở nên nhạy với các tín hiệu viêm và giải phóng các chất trung gian tiền viêm. Do đó, bệnh vẩy nến được duy trì nhờ kích thích lẫn nhau giữa tế bào T và tế bào keratin.

Do đó, bệnh này cần phải được điều trị trong thời gian dài.

Do đó, có nhu cầu và yêu cầu cần thiết tìm ra các phương pháp trị liệu thay thế cho các bệnh viêm da này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Ngoài mong đợi và đáng ngạc nhiên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các phương pháp mới để làm tăng giá trị của dịch chiết của các phần trên mặt đất của cây yến mạch dùng để trị liệu và trong mỹ phẩm/các bệnh ngoài da. Tốt hơn, nếu dịch chiết nêu trên có đặc tính điều biến miễn dịch và các tính chất chống viêm hữu ích để điều trị bệnh viêm da dị ứng. Dịch chiết theo sáng chế cũng thể hiện khả năng tốt để điều trị chứng viêm nang bã và chứng lão hóa da.

Do đó, sáng chế đề cập đến dịch chiết của phần trên mặt đất cây yến mạch, ngoại trừ hạt, đặc trưng ở chỗ nó chứa từ 2 đến 15% flavonoid và từ 0,2 đến 2% avenacosit A và B.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cụm từ “các phần trên mặt đất của cây yến mạch” theo sáng chế dùng để chỉ phần bất kỳ của cây yến mạch nằm trên mặt đất, ngoại trừ hạt.

Tốt hơn, nếu các phần trên mặt đất của cây yến mạch chứa lá và/hoặc thân cây và/hoặc bông con và /hoặc bông hoa.

Dịch chiết cây yền mạch thu được được đặc trưng ở hàm lượng flavonoit và saponin quan tâm. Các chất saponin được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp, theo hai phương pháp khác nhau thích hợp cho mỗi dạng hợp chất.

Hàm lượng của các phân tử khác nhau này thay đổi tùy thuộc vào điều kiện chiết. Các flavonoit chủ yếu là isovitexin-2''-O-arabinopyranosit và isoorientin-2''-O-arabinopyranosit. Các avenacosit A và B là các saponin chính. Các chất này là bisdesmosidic steroid saponin.

Tốt hơn, nếu dịch chiết theo sáng chế chứa tỷ lệ 5-10% là các flavonoit chủ yếu: isovitexin-2''-O-arabinopyranosit và isoorientin-2''-O-arabinopyranosit.

Tốt hơn, nếu dịch chiết theo sáng chế là dịch chiết thu được trong dung môi hữu cơ.

Tốt hơn, nếu dịch chiết theo sáng chế chứa protein ít hơn 1 ppm, tốt hơn là ít hơn 0,5 ppm và còn tốt hơn nữa nếu ít hơn 0,3 ppm protein.

Tốt hơn, nếu dịch chiết theo sáng chế là dịch chiết của các phần trên mặt đất của cây yền mạch được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông.

Theo sáng chế, “các phần trên mặt đất của cây yền mạch được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông” dùng để chỉ các phần trên mặt đất của cây yền mạch được thu hoạch trên sau nảy mầm (khoảng 2 tuần đến 2 tháng sau khi nảy mầm) trong giai đoạn mọc dài thân cây đến giai đoạn trổ bông, không bao gồm giai đoạn trổ bông.

Theo sáng chế, giai đoạn “mọc dài thân cây” dùng để chỉ pha phát triển tương ứng với giai đoạn phát triển dài ra của thân cây và đến khi trổ bông, trước khi nở hoa.

Một đối tượng nữa của sáng chế là phương pháp điều chế dịch chiết từ các phần trên mặt đất của cây yền mạch, các phần trên mặt đất nêu trên ngoại trừ hạt, bao gồm các bước sau đây:

- làm khô và nghiền các phần trên mặt đất của cây yền mạch,
- chiết trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm keton, este, rượu C_1 - C_4 , và các hỗn hợp có thể trộn lẫn của các dung môi này theo tỷ lệ bất kỳ, và

- ly tâm hoặc lọc.

Tốt hơn, nếu dung môi hữu cơ dùng trong phương pháp theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm axeton, metyletylketon, metylisobutylketon, etyl axetat, rượu C_1-C_4 và hỗn hợp của các dung môi này theo tỷ lệ trộn lẫn bất kỳ.

Tốt hơn, nếu phần trên mặt đất được thu hoạch sau 2 tháng, vào cuối giai đoạn mọc dài nhưng ở trước giai đoạn trổ bông, và sau đó làm khô và được nghiền.

Quá trình chiết được thực hiện trong điều kiện có khuấy hoặc trong điều kiện tĩnh.

Quá trình chiết được thực hiện trong điều kiện hồi lưu hoặc ở nhiệt độ trong phòng.

Tốt hơn, nếu thực hiện quá trình chiết với tỷ lệ thực vật/dung môi có thể thay đổi từ 1/7 đến 1/20, tốt hơn, nếu từ 1/8 đến 1/12.

Tốt hơn là, quá trình chiết được thực hiện trong thời gian từ 30 phút đến 48 giờ, tốt hơn nữa nếu từ 60 đến 120 phút.

Quá trình chiết có thể được tiếp tục 2 hoặc 3 lần.

Sau đó, tách riêng bột nhão thu được từ bước chiết ra khỏi dịch chiết bằng cách ly tâm hoặc lọc và dung dịch này có thể được cô đặc nhiều hoặc ít hơn cho đến khi thu được dịch chiết khô.

Có thể thực hiện xử lý làm mất màu bằng cách khử lipit bằng cách cô đặc, kết tủa và lọc, hoặc bằng cách cho vào dung dịch chiết chất mang hoặc là cô đặc hoặc không hấp thụ chẳng hạn như than hoạt tính hoặc nhựa hấp phụ.

Có thể cho chất mang vào trong bước làm khô với tỷ lệ khối lượng tương đối so với chất liệu khô chiết được thay đổi từ 1 đến 75%. Chất mang này có thể là đường chẳng hạn như maltodextrin, lactoza, silic đioxit hoặc bất kỳ chất mang thích hợp cho mỹ phẩm.

Một đối tượng nữa của sáng chế là dịch chiết của phần trên mặt đất cây yên mạch ngoại trừ hạt, có thể thu được bằng phương pháp theo sáng chế.

Tốt hơn, nếu dịch chiết này được thu nhận bằng cách chiết bằng axeton hoặc axeton/nước lên đến 20% nước.

Dịch chiết thuộc dạng axeton hoặc axeton/nước có lên đến 20% nước, bao gồm các phân tử quan tâm, flavonoid và saponin, và đã được loại trừ rất đáng kể protein. Thật vậy, phương pháp xác định nồng độ protein như được mô tả trong Dược điển châu Âu European Pharmacopoeia không cho ra kết quả bất kỳ về sự có mặt của protein, và sự dịch chuyển trên gel SDS-Page bằng cách điện di sau khi kết tủa từ axeton và sự hiện hình bằng thuốc nhuộm Coomassie xanh hoặc bằng bạc nitrat cho thấy rằng không có mặt của dải bất kỳ làm dấu hiệu cho sự có mặt của protein. Bằng cách đưa mẫu kiểm tra qua cùng phép điện di có thể định lượng giới hạn phát hiện protein đến 1 ng, thì dịch chiết này có hàm lượng protein ít hơn 1 ppm (đổi thành lượng dịch chiết đọng trên gel). Tốt hơn là, hàm lượng protein nêu trên là ít hơn 0,5 ppm và còn được ưu tiên hơn nữa là ít hơn 0,3 ppm protein.

Một đối tượng nữa của sáng chế đề cập đến chế phẩm trị bệnh ngoài da hoặc chế phẩm dùng làm mỹ phẩm chứa dịch chiết theo sáng chế và một hoặc nhiều tá dược thích hợp để dùng ngoài da hoặc thích hợp cho mỹ phẩm, tương ứng.

Đặc biệt là chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất phụ gia và các chất phụ trợ cho chế phẩm chẳng hạn như chất nhũ hoá, chất làm đặc, chất tạo gel, chất cố định nước, chất thấm ướt, chất làm ổn định, chất màu, nước hoa và chất bảo quản.

Mỹ phẩm hoặc chế phẩm trị bệnh ngoài da theo sáng chế còn chứa tá dược tương thích da thông thường.

Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế chứa một lượng dịch chiết các phân trên mặt đất cây yến mạch, là hoạt chất, với lượng từ 0,1 đến 5% theo khối lượng tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Tốt hơn, nếu lượng dịch chiết nêu trên chiếm từ 0,1% đến 0,5% theo khối lượng, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Có thể điều chế chế phẩm dùng trị bệnh ngoài da hoặc mỹ phẩm theo sáng chế dưới dạng nhũ tương nước-trong-dầu (water-in-oil - W/O) hoặc dầu-trong-nước (oil-in-water - O/W), dưới dạng đa nhũ tương chẳng hạn như ví dụ như nhũ tương nước-trong-dầu-trong-nước (water-in-oil-in-water - W/O/W) hoặc dưới dạng dầu-trong-

nước-trong-dầu (oil-in-water-in-oil - O/W/O), vi nhũ tương hoặc thậm chí là dạng phân tán trong nước hoặc dạng phân tán trong chất béo, gel hoặc dạng sol khí.

Tá được thích hợp để dùng ngoài da hoặc thích hợp để dùng cho mỹ phẩm có thể là tá được bất kỳ trong số các tá được đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này để thu được chế phẩm dùng khu trú như ở dạng sữa, kem, dầu thơm, dầu, thuốc bôi xức, gel, gel tạo bọt, thuốc cao, dạng phun xịt, v.v.

Một đối tượng nữa của sáng chế là đề cập đến dịch chiết theo sáng chế dùng làm thuốc.

Một đối tượng nữa theo sáng chế đề cập đến dịch chiết theo sáng chế dùng để điều trị các bệnh viêm da.

Một đối tượng nữa theo sáng chế là đề cập đến dịch chiết theo sáng chế dùng để điều trị bệnh viêm da dị ứng, bệnh vẩy nến hoặc nấm eczema là các bệnh viêm da.

Một đối tượng nữa theo sáng chế đề cập đến việc sử dụng dịch chiết theo sáng chế để bào chế thuốc dự định để điều trị các bệnh viêm da.

Một đối tượng nữa theo sáng chế đề cập đến việc sử dụng dịch chiết theo sáng chế để bào chế thuốc dự định để điều trị bệnh viêm da dị ứng, bệnh vẩy nến hoặc nấm eczema là các bệnh viêm da.

Một đối tượng nữa theo sáng chế đề cập đến dịch chiết theo sáng chế dùng để điều trị chứng viêm nang bã hoặc quá trình lão hóa da.

Một đối tượng nữa theo sáng chế đề cập đến việc sử dụng dịch chiết theo sáng chế trong mỹ phẩm và/hoặc chế phẩm trị bệnh ngoài da dự định để điều trị chứng viêm nang bã hoặc quá trình lão hóa da.

Một đối tượng nữa theo sáng chế đề cập đến dịch chiết theo sáng chế dùng để điều trị trứng cá đỏ.

Một đối tượng nữa theo sáng chế đề cập đến việc sử dụng dịch chiết theo sáng chế trong mỹ phẩm và/hoặc chế phẩm trị bệnh ngoài da dự định để điều trị trứng cá đỏ.

Trứng cá đỏ là bệnh viêm mạn tính của ở da mặt. Đây là bệnh về da lành tính thường là không chữa trị được, được biểu hiện bằng mảng màu đỏ mạn tính ở mũi, má, đôi khi ở cằm, và ở trán.

Một đối tượng nữa theo sáng chế đề cập đến dịch chiết theo sáng chế dùng để điều trị da mẫn cảm.

Một đối tượng nữa theo sáng chế đề cập đến việc sử dụng dịch chiết theo sáng chế trong mỹ phẩm và/hoặc chế phẩm trị bệnh ngoài da dự định để điều trị da mẫn cảm.

Cụm từ da mẫn cảm, theo sáng chế, dùng để chỉ da với tính nhạy cảm tăng lên. Da mẫn cảm hoặc da dễ phản ứng là hội chứng được đặc trưng ở sự nhạy cảm với các dấu hiệu thần kinh chẳng hạn như bệnh viêm, ngứa, sự đau đớn. Trong số các triệu chứng lâm sàng từ đánh giá lâm sàng của bác sĩ chuyên khoa da liễu, gồm: ban đỏ, bệnh phù, độ khô/sự tróc vảy, vết sần/mụn nước, thương tổn chứng viêm nang bã (L. Misery *et al.*, *JEADV* 2009, 23, 376). Da mẫn cảm là da rất dễ kích ứng cần đến việc sử dụng các sản phẩm chăm sóc vệ sinh dung nạp tốt. Những người mẫn cảm là những người phản ứng đặc biệt với tác nhân gây ảnh hưởng nhanh hơn phần lớn những người khác.

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế dịch chiết của các phần trên mặt đất của cây yến mạch được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông theo sáng chế

a. Bằng cách chiết bằng axeton

Nghiền 400 kg các phần trên mặt đất của cây yến mạch đã làm khô được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông và sau đó cho vào bình phản ứng với hỗn hợp axeton/nước với 10 lần thể tích, trong điều kiện có khuấy trong thời gian một giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Bằng cách tách chất rắn/chất lỏng, có thể thu được dịch chiết đầu tiên. Bột nhão được chiết lần thứ hai bằng hỗn hợp axeton/nước gấp 10 lần thể tích trong thời gian một giờ ở nhiệt độ trong phòng, trong điều kiện có khuấy. Bằng cách tách chất

rắn/chất lỏng, có thể thu được dịch chiết thứ hai được gom cùng với dịch chiết thứ nhất. Cô đặc dung dịch thu được trên nước còn 1,33 thể tích/kg và sau đó lọc. Làm khô dịch chiết thu được nhờ đó bằng vi sóng sau khi thêm lớp nền maltodextrin (quy trình đảm bảo độ tin cậy của dữ liệu qsp 25%/nguyên thể dịch chiết).

Do đó, thu được 36 kg bột màu nâu xám với độ chuẩn 6% flavonoit (isovitexin-2"-O-arabinopyranosit và isoorientin-2"-O-arabinopyranosit) và 0,6% of avenacosit B và hàm lượng protein của dịch chiết thu được nhờ phương pháp đó là ít hơn 0,3 ppm.

b. Bảng cách chiết bằng etanol

Chiết 100 g thực vật đã được làm khô và nghiền bằng hỗn hợp etanol/nước 50:50 trong thời gian một giờ bằng cách hồi lưu, tách chất rắn/chất lỏng và làm bay hơi trong chân không ở nhiệt độ 50°C. Nhờ đó thu được 26g dịch chiết dưới dạng bột màu nâu, với độ chuẩn trong khoảng từ 1,5 đến 3 % flavonoit (isovitexin-2"-O-arabinopyranosit và isoorientin-2"-O-arabinopyranosit).

Ví dụ 2: Nghiên cứu sinh học dịch chiết từ các phần trên mặt đất của cây yến mạch được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông từ ví dụ 1.a

Nghiên cứu được lý của dịch chiết các phần trên mặt đất của cây yến mạch liên quan đến hợp phần miễn dịch-viêm trong bệnh viêm da dị ứng. Sự biến đổi của rào ngăn biểu bì (đặc biệt là đột biến của gen filaggrin) tạo thuận lợi cho sự xâm nhập của các tác nhân gây dị ứng có khối lượng phân tử cao (từ các loại rệp cây, hạt phấn, ...) , sự bắt giữ chúng do tế bào dạng nhánh và sự trình bày chúng đến tế bào T; tương tác này dẫn đến sự đáp ứng tế bào T ở da – ban đầu Th2 với sự sản xuất dãy các cytokin và các chemokin tiền viêm có khả năng duy trì tình trạng viêm: IL-4, IL-5, IL-13 liên quan đến bệnh viêm da dị ứng, với sự xuất hiện đáng kể của IL-17 và IL-31 – nhưng muộn nhất là Th1 (*INCORVALA, C. ; FRATI, F. ; VERNI N. ; D'ALO, S. ; MOTOLESE, A. ; PUCCI, S. 2008, Allergy and the skin, Clin Exp Immunol, Vol 153 (1) 27-29*) ; (*BIEBER, T. 2008, Atopic dermatitis, The New England Journal of Medicine, Vol 358 (14) 1483-1494*). Sự hoạt hoá các tế bào lympho T, tiếp theo là sự hoạt hoá các dạng tế bào khác, chủ yếu là tế bào keratin và tế bào nội mô, gây ra sản xuất chất trung gian gây viêm (các cytokin, prostaglandin) và sản xuất các chemokin cho phép tuyển tập các tế bào viêm.

a. Điều chế các phân đoạn :

Dịch chiết của các phần trên mặt đất của cây yến mạch có thể được tách chiết để nhận diện nhóm phân tử hoặc các phân tử chịu trách nhiệm cho hoạt tính này.

Nhằm mục đích này, có thể nạp dịch chiết trên cột silic đioxit áp suất trung bình và rửa giải liên tiếp bằng dung môi có độ phân cực tăng lên, ví dụ metanol trong nước với nồng độ tăng dần. Thật vậy, các phân đoạn thu được sau khi dịch chiết thu được từ Ví dụ 1.a trên cột silic đioxit và rửa giải nó trước hết bằng hỗn hợp metanol/nước từ 25:75 đến 50:50 và sau đó 100 % metanol đã có thể tách riêng phân đoạn giàu flavonoid (phân đoạn 50:50 metanol/nước, 19% các flavonoid isovitexin-2-O-arabinopyranosid và isoorientin-2-O-arabinopyranosid được gọi là vitexin-2-arabinoza) và phân đoạn giàu saponin (phân tách bằng 100% metanol, 15% avenacosit B). Từ phân đoạn thứ nhất, tách được các flavonoid isovitexin-2-O-arabinopyranosid và isoorientin-2-O-arabinopyranosid bằng HPLC bán điều chế bằng cách sử dụng cột silic đioxit đảo pha C-18, với các cấu trúc được khẳng định bằng phổ khối và cộng hưởng từ hạt nhân.

Phân tách được avenacosit A và avenacosit B từ phân đoạn giàu saponin bằng HPLC bán điều chế, với các cấu trúc được nhận dạng bằng phổ khối và cộng hưởng từ hạt nhân.

b. Hoạt tính điều biến miễn dịch

Các xytokin, là hàng loạt các protein điều hoà của hệ miễn dịch, được tạo ra bằng các tế bào da nội tại hoặc thâm nhiễm, được hoạt hoá trong quá trình viêm hoặc miễn dịch.

Các intolokin bao gồm Il_2 , Il_4 , Il_5 và Il_{13} , được tạo ra do các tế bào lympho được chia thành hai nhóm: các xytokin thuộc dạng Th1 bao gồm Il_2 và các xytokin thuộc dạng Th2 bao gồm Il_4 , Il_5 và Il_{13} . Tất cả các intolokin được sản xuất quá mức khi bị viêm chẳng hạn như dị ứng, nấm eczema tiếp xúc hoặc bệnh vẩy nến.

Trong số các chất này, intolokin người 2 ($IL-2$), có nguồn gốc từ tế bào T, có khả năng ức chế sự tăng sinh của các tế bào lympho T hoạt hoá và cảm ứng các quá trình biệt hoá và hoạt hoá của tế bào B và NK (giết tự nhiên - Natural Killer).

In vitro, các tế bào bạch cầu đơn nhân người có thể kích thích và tạo ra các cytokin. Nguyên lý của thử nghiệm này là nghiên cứu ảnh hưởng của dịch chiết đến sự sản xuất IL₂, IL₄, IL₅, IL₁₃ được gây ra bởi kích thích kép Phorbol Myristate Acetat /Ionomycin.

Kết quả: dịch chiết từ axeton các phần trên mặt đất của cây yến mạch được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông theo Ví dụ 1.a ức chế 52% số lượng các tế bào lympho CD4 biểu hiện intolokin 2 và 21% mức IL₂ nội bào ở nồng độ 30µg/ml. Cũng dịch chiết ở nồng độ 30µg/ml ức chế sản xuất intolokin 4 của tế bào lympho 51%, intolokin 5 là 31% và intolokin 13 là 78%.

Hoạt tính quan tâm để điều trị bệnh viêm da dị ứng đạt được nhờ các saponin của dịch chiết, bao gồm các avenacosit A và B.

c. Hoạt tính chống viêm

Nguyên lý: Tế bào keratin, là tế bào được biểu hiện nhiều nhất ở biểu bì, đóng một vai trò quan trọng trong việc khơi mào và điều biến các phản ứng viêm của da. Bằng mô hình này có thể xác định khả năng *in vitro* của các phân tử khác nhau điều biến sự sản xuất của chất trung gian bắt nguồn từ quá trình trao đổi chất của axit arachidonic. Prostaglandin PG6KF1α là chất chuyển hoá ổn định của prostacyclin PGI₂, chất chuyển hoá chủ yếu được tạo ra bởi tế bào keratin người được kích thích. Dịch chiết axeton của các phần trên mặt đất của cây yến mạch được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông và các phân đoạn của nó được đánh giá về sự sản xuất prostaglandin tạo ra ở tế bào keratin bởi canxi ionophor A23187 (kích thích dây tín hiệu axit arachidonic).

Kết quả: Dịch chiết trong axeton theo Ví dụ 1.a có hoạt tính đáng kể (ức chế 40% ở nồng độ 0,1 µg/ml), và phân đoạn giàu flavonoid có hoạt tính đáng kể lớn nhất lên đến sự ức chế 49% ở nồng độ 10µg/ml.

Hoạt tính chống viêm đạt được bởi các flavonoit có mặt trong dịch chiết, và đặc biệt là isoorientin-2''-O-arabinosyl (ức chế 55% ở nồng độ 10 µg/ml).

Cơ chế tác động của quá trình ức chế giải phóng prostacyclin được làm sáng tỏ một phần: phát hiện thấy ức chế trực tiếp *in vitro* xyclooxyaza 2 bằng dịch chiết trong axeton (ức chế 68% ở nồng độ 100 µg/ml), và không ức chế phospholipaza A2.

d. Hoạt tính chống oxi hoá

Đánh giá hoạt tính kháng gốc của dịch chiết của các phần trên mặt đất của cây yền mạch được điều chế theo Ví dụ 1.a, được đánh giá bằng thử nghiệm DPPH[•] (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl). Thử nghiệm áp dụng nhanh chóng dễ dàng này dựa trên đo lường khả năng bẫy gốc tự do ổn định DPPH[•]. Gốc tự do DPPH[•] mà hấp thụ ở 517 nm, được khử thành hydrazin tương ứng khi nó phản ứng với chất cho proton:



IC₅₀ tương ứng với nồng độ dịch chiết làm giảm 50% sự hấp thụ của dung dịch DPPH[•] trong metanol (C = 25 µg/ml).

Trong các điều kiện này, vitamin E có IC₅₀ là 6-10 µg/ml và dịch chiết trong axeton các phần trên mặt đất của cây yền mạch trước khi trở bông có IC₅₀ 70 µg/ml.

Do đó, dịch chiết này có hoạt tính chống oxi hoá, nên có thể được sử dụng trong chế phẩm mỹ phẩm dùng cho da như là chất chống lão hóa.

e. Hoạt tính kháng vi sinh vật

Dịch chiết trong axeton được điều chế theo Ví dụ 1.a có tác động chọn lọc lên mầm bệnh trong chứng viêm nang bã, *Propionibacterium acnes* (tham khảo Bảng 1).

Mầm bệnh	MIC
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\geq 3,07\%$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$\geq 3,07\%$
<i>P. acnes</i>	0,096%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\geq 3,07\%$
<i>Escherichia coli</i>	$\geq 3,07\%$
<i>Candida albicans</i>	$\geq 3,07\%$
<i>Aspergillus niger</i>	$\geq 3,07\%$
<i>M. furfur</i>	$\geq 3,07\%$

Bảng 1: Nồng độ ức chế nhỏ nhất thể hiện là phần trăm (khối lượng) của dịch chiết trong axeton của các phần trên mặt đất của cây yến mạch theo Ví dụ 1.a với các mầm bệnh khác nhau, vi khuẩn Gram +, Gram –, nấm men và nấm.

Ví dụ 3: Chế phẩm theo sáng chế

Thuốc làm mềm cho da dị ứng

Dịch chiết của các phần trên mặt đất của cây yến mạch (Ví dụ 1.a)

0,1-0,5%

Dầu khoáng 10-20%

Dầu cây anh thảo 2,5%

Xyclomethicon 5-8%

Glyxeryl stearat / PEG-100 stearat 5%

Glycerin 5%

Polyacrylamit & C13-14 isoparafin & laureth-7 3%

PEG-12	4%
EDTA	0,2%
Trietanolamin	0,1%
Chất bảo quản	qs (nhiều đến mức đủ)
Nước	qsp (lượng đủ) 100%

Sữa giữ ẩm cho da dị ứng

Dịch chiết của các phần trên mặt đất của cây yến mạch (ví dụ 1.a)	0,1-0,5%
Dầu khoáng	3%
Vaselin	6-12%
Dimethicon	2%
Dầu cây anh thảo	2,5%
Sorbitan stearat / sucroza cocoat	5%
Gôm xanthan	0,4%
Carbome	0,2%
Trietanolamin	0,1%
Glyxerin	3%
EDTA	0,2%
Rượu behenic	1 %
Chất bảo quản	qs (nhiều đến mức đủ)
Nước	qsp (lượng đủ) 100%

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng cho da chứa hoạt chất là dịch chiết của phần trên mặt đất của cây yến mạch được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông chứa flavonoid với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15% và avenacosit A và B với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 2% có đặc tính điều hòa miễn dịch và chống viêm và một hoặc nhiều tá dược thích hợp để dùng ngoài da.
2. Chế phẩm dùng cho da theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa dịch chiết với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% theo khối lượng, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.
3. Chế phẩm dùng cho da theo điểm 1, trong đó dịch chiết chứa ít hơn 1ppm protein.
4. Chế phẩm dùng cho da theo điểm 3, trong đó dịch chiết thu được trong axeton.
5. Mỹ phẩm chứa hoạt chất là dịch chiết của phần trên mặt đất của cây yến mạch được thu hoạch trước giai đoạn trổ bông chứa flavonoid với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15% và avenacosit A và B với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 2% có đặc tính điều hòa miễn dịch và chống viêm và một hoặc nhiều tá dược thích hợp để dùng ngoài da.
6. Mỹ phẩm theo điểm 5, trong đó mỹ phẩm này chứa dịch chiết với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% theo khối lượng, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.
7. Mỹ phẩm theo điểm 5, trong đó dịch chiết chứa ít hơn 1ppm protein.
8. Mỹ phẩm theo điểm 7, trong đó dịch chiết thu được trong axeton.