

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 894

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.03.2001**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.10.2002**
(Věstník č. 10/2002)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 35/78

A 61 P 17/00

A 61 K 7/42

(71) Přihlašovatel:

IVAX-CR A. S., Opava, CZ;

(72) Původce:

Stuchlík Milan RNDr., Opava, CZ;

Žák Stanislav Ing., Opava, CZ;

(74) Zástupce:

Krménčík Václav Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Léčivé a kosmetické přípravky pro topickou aplikaci

(57) Anotace:

Jsou uvedeny léčivé a kosmetické přípravky pro topickou aplikaci, které obsahují 0,1 až 4 hmotnostní díly nejméně jednoho flavanonol lignanu z rostliny *Silybum marianum* (L.) Gaertn, rozpuštěné nejvýše v šestinásobku hmotn. oxyalkylenových polymerů obecného vzorce $R_1[-O-CH_2-CH_2-]_x-O-CH_2-CH_2-O-R_2$ v němž R_1 znamená H; R_2 znamená C_nH_{2n+1} nebo hexitolový zbytek $C_6H_{13}O_5$; x je 1 až 29; n je 1 až 2 a dispergované v 2,5 až 35 hmotnostních dílech oleje ze semen *Silybum marianum* (L.) Gaertn. a/nebo v produktech alkoholů tohoto oleje s alkoholy C_6 až C_{18} hmotnostních dílů neionogenních emulgátorů v přítomnosti dalších, fyziologicky i technologicky přijatelných excipientů. Přípravky podle řešení jsou využitelné jako léčivé i kosmetické přípravky v péči o kůži, vlasy a nehty.

Léčivé a kosmetické přípravky pro topickou aplikaci

Oblast techniky

Vynález se týká léčivých a kosmetických přípravků pro topickou aplikaci, konkrétně se vynález týká dermálně aplikovatelných přípravků charakterizovaných přítomností extraktů se standartizovaným obsahem flavanonol lignanů a oleje získaných ze semene rostliny *Silybum marianum* (L.) Gaertn. z čeledi Asteraceae; synonymum *Carduus marianus* (L.).

Dosavadní stav techniky

Flavonoidy jsou velkou skupinou v rostlinách se vyskytujícími benzo γ -pyronovými deriváty, které se člení do několika podskupin mezi něž patří zejména:

- flavany, neoflavany a anthokyanidiny;
- flavony, isoflavony, flavanony, flavanonoly a chalkony.

Škála biologických účinků flavonoidů je široká. Byly popsány jejich vlastnosti antioxidační, protizánětlivé, antineoplastické, antimutagenní, antidiabetické, antihepatotoxické a jiné.

Nejvíce jsou prostudovány schopnosti flavonoidů působit jako antioxidanty ovlivňující účinek bioreaktivních forem kyslíku na různých úrovních:

- jako lapače volných radikálů
- jako chelatotvorné látky kovů
- jako inhibitory enzymů kaskády kyseliny arachidonové
- jako synergisté antioxidačně působících vitamínů.

Specifická podskupina flavonoidů s charakteristickou strukturou flavanonol lignanů, což jsou kondenzační produkty taxifolinu s koniferyl alkoholem se vyskytuje v ostropestřci mariánském a představuje hlavní účinné látky v přípravcích podle vynálezu.

Použití flavanonol lignanů v léčivých přípravcích omezuje jejich nízká rozpustnost v hydrofilních i lipofilních excipientech. Tento nedostatek lze příznivě ovlivnit

modifikacemi biologické dostupnosti flavanonol lignanů některými z následujících patentovaných postupů :

Komplexními sloučeninami s fosfolipidy připravovanými postupem např. podle ČS-AO 257289 a 261637 reakcí 0,3 až 2 molů fosfolipidu (fosfatidyl cholin, fosfatidyl serin a fosfatidyl ethanolamin) s 1 molem flavanonol lignanu v aprotických organických rozpouštědlech jako např. aceton či dioxan. Komplexní sloučeniny se získávají vysrážením pomocí alifatických uhlovodíků, lyofilizací nebo rozprašovacím sušením.

Komplexními sloučeninami s cyklodextriny připravovanými podle patentovaných postupů reakcí α , β a γ -cyklodextrinů nebo jejich derivátů se silybininem v molárním poměru 1 až 4 : 1, jak uvádí např. patent US 5 198 430. Překvapivě se zde v patentových nárocích neuvádí jiné deriváty flavanonol lignanů než silybinin. Obvyklý způsob přípravy spočívá v suspendování silybininu ve vodě, alkalizaci amoniakem, přidání některého z cyklodextrinů a odstraněním amoniaku za vakua, úpravě pH kyselinou chlorovodíkovou a následné lyofilizaci. Vzniklý produkt je promyt acetonem a vodou.

Přípravou esterů silybinu s dikarboxylovými kyselinami jsou získávány vodorozpustné látky zejména s protizánětlivým účinkem. Typickým příkladem je dvojsodná sůl bis-hemisukcinátu silybinu chráněná patentem US 5 196 448.

Koprecipitáty flavanonol lignanů s nosičem na bázi vodorozpustných cukrů nebo celulosových derivátů a nebo lineárních polymerů 1-vinyl-2-pyrrolidonu a smáčedla na bázi polysorbátů mastných kyselin jsou chráněny např. patentem US 5 906 991. Rovněž tyto koprecipitáty vykazují zvýšenou biologickou dostupnost ve srovnání s neupravenými flavanonol lignany připravené estery silybinu s alkandikarboxylovými kyselinami v koncentraci 0,5 až 20 % hmotn., jejichž rozpustné soli jsou inkorporovány do dermatologicky akceptovatelných nosičů, jak o tom svědčí patenty US 4 895 839 a US 5 196 448.

Farmaceutické přípravky a způsob prevence i léčení pokožky poškozené slunečním zářením, chráněné patentem US 5 804 168, zahrnují i topické přípravky v nichž je silymarin jednou z antioxidačních složek snižujících obsah volných radikálů. Tento patent sice vymezuje

složení účinných látek v přípravcích, ale neřeší, jak docílit terapeutickou efektivitu vyjmenovaných směsí.

V patentových přihláškách DE 4323614 a DE 4323601 na topické přípravky k regeneraci vlasů se pouze zmiňuje přítomnost extraktů ze *Silybum marianum*, ale v uváděných množstvích je koncentrace flavanonol lignanů v homeopatickém ředění.

Topické přípravky k léčení psoriasis a atopické dermatitidy, obsahující 0,3 až 5 % hmotn. silymarinu nebo jeho složek v přítomnosti 0,2 až 10 % hmotn. ještě nejméně jedné substance zahrnující theofylin nebo jeho vodorozpustné deriváty, troxerutin, β -glycyrrhetinovou kyselinu a extrakt z rostliny *Ruscus aculeatus* jsou chráněny evropskou patentovou přihláškou EP 0 552 439. Také u těchto přípravků pro topické použití je problém rozpustnosti aktivní substance tvořené čištěným suchým extraktem *Silybum marianum*, obcházen použitím solí nebo fosfolipidických komplexů.

Podstata vynálezu

Vynález si klade za cíl připravit léčivé a kosmetické přípravky pro topickou aplikaci jako dermální disperze s obsahem flavanonol lignanů v potřebném koncentračním rozpětí 0,1 až 4 % hmotn., což je technický problém vzhledem k velmi nízké rozpustnosti jednotlivých účinných látek v polárnějších složkách vodné fáze tak v méně polárních složkách olejové fáze.

Řešením a předmětem vynálezu jsou léčivé a kosmetické přípravky pro topickou aplikaci obsahující 0,1 až 4 hmotnostní díly nejméně jednoho flavanonol lignanu z rostliny *Silybum marianum* (L.) Gaertn. rozpuštěné v nejvýše v šestinásobku hmotn. oxyalkylenových polymerů obecného vzorce $R_1[-O-CH_2-CH_2-]_x-O-CH_2-CH_2-O-R_2$ v němž $R_1 = H$; $R_2 = C_nH_{2n+1}$ nebo hexitolový zbytek $C_6H_{13}O_5$; $x = 1$ až 29; $n = 1$ až 2 a dispergované v 2,5 až 35 hmotnostních dílech oleje ze semen *Silybum marianum* (L.) Gaertn. a/nebo v produktech alkoholýzy tohoto oleje s alkoholy C_6 až C_{18} pomocí 1 až 10 hmotnostních dílů neionogenních emulgátorů v přítomnosti dalších, fyziologicky i technologicky přijatelných excipientů.

V těchto rozpouštědlech jsou flavanonol lignany dostatečně rozpustné a vykazují i jistou míru mísitelnosti s olejovou fází.

Reaktivní formy kyslíku ($O_2^{\cdot-}$, $OH^{\cdot}$, H_2O_2 , $HOCl$, $R-O^{\cdot}$, $ROO^{\cdot}$) mají velký význam v patogenezi onemocnění vyvolaných tzv. "oxidativním stresem" tkání různých tělesných systémů jako např. kardiovaskulárního, zažívacího, erythropoetického, zrakového a v neposlední řadě i kožního. V zdravém organismu jsou reaktivní formy kyslíku pod kontrolou antioxidačních enzymů jako jsou např. superoxiddismutáza, kataláza, glutathionoxidáza, které jsou důležité pro metabolické procesy. Oxidativní stres vzniká porušením rovnováhy mezi prooxidačními a antioxidačními procesy ve prospěch procesů prooxidačních. Počet onemocnění u nichž se prokázala spojitost s oxidativním stresem stále narůstá. Adekvátně tomu se zvyšuje i zájem o pochopení podstaty procesů, kterými reaktivní formy kyslíku poškozují tkáně i o profylaktické i terapeutické využití antioxidantů zejména přírodního původu. Flavanonol lignany ze semen *Silybum marianum* jsou specifickou skupinou flavonoidních látek, pro které je charakteristická: nepřítomnost dvojné vazby v poloze 2,3-flavonového skeletu taxifolinu; substituce flavanonu v poloze 3-hydroxylovou skupinou a napojení koniferylalkoholové složky oxidativní adicí na B kruh taxifolinu.

S překvapením bylo zjištěno při hodnocení antioxidačních vlastností jednotlivých flavanonol lignanů vůči rostlinným olejům, že ve srovnání s renomovanými a v praxi používanými antioxidanty jako jsou rutin, hesperidin či quercetin má silybin i silydianin vyšší účinnost. Porovnání výsledků dynamického i izotermického měření oxidační stability panenského ostropestřcového oleje a dalších vybraných rostlinných a živočišných olejů se známým obsahem nenasycených mastných kyselin metodou DSC (diferenční skenovací kalorimetrie) v kyslíkové atmosféře je doloženo v příkladu 1 a příkladu 2.

Antioxidační účinky flavanonol lignanů umožňují inkorporovat do dermálních přípravků disperzního charakteru rostlinné nebo živočišné oleje s vysokým podílem nenasycených mastných kyselin, aniž by docházelo k projevům nestability typickým pro tuto skupinu látek jako je přítomnost hydroperoxidů mastných kyselin a jejich dalších sekundárních degradačních produktů (aldehydů, ketonů a alkoholů) udílejících olejům nežádoucí senzorické vlastnosti.

Typickým představitelem takových olejů s podílem 45 až 65 % hmotn. n-6 nenasycených mastných kyselin a 20 až 35 % hmotn. n-9 nenasycených mastných kyselin je tuk ze semen ostropestřce mariánského, který je v nich obsažen do jedné třetiny.

Dále bylo zjištěno, že v dermálních přípravcích jsou dobře použitelná rozpouštědla s ověřenou snášenlivostí a dobře toxikologicky prověřená, jako např. diethylenglykol monoethyl ether v kvalitě PhEur. a NF, nebo hexaethylenglykol monomethyl ether v kvalitě NF.

Oxyethylenové polymery se sorbitolem podle výše uvedeného obecného vzorce jsou rovněž použitelné jako vhodná rozpouštědla flavanonol lignanů v kosmetických přípravcích např. sorbeth-20 nebo sorbeth-30.

Samotný ostropestřcový olej není dosud v dermatologické praxi využívanou surovinou, má však některé vynikající vlastnosti dané skladbou a vysokým podílem nenasycených mastných kyselin v triacylglycerolové části, přítomností diacyl a monoacylglycerolů v panenském oleji a poměrně vysokým obsahem fytosterolové frakce v nezmýdelnitelném podílu.

Zastoupení jednoduchých a smíšených triacylglycerolů z majoritních nenasycených mastných kyselin linolové (L) a olejové (O) v ostropestřcovém oleji je následující: LLL cca 20 %,

OLL cca 20 %,

OOL cca 7 %,

OOO cca 2 %.

Celkové zastoupení triacylglycerolových struktur ostropestřcového oleje ilustruje HPLC chromatogram v příloze obr. 1, kde vyskytující se acyly jsou označeny zkratkami P = palmitoyl, S = stearoyl, O = oleoyl, L = linoleyl a Ln = linolenyl.

V přípravcích podle vynálezu lze s výhodou kombinovat ostropestřcový olej v libovolných vzájemných poměrech s produkty jeho alkoholýzy.

Alkoholýzou triacylglycerolů mastnými alkoholy C₆ až C₁₈ vznikne směs s převahou 80 až 85 % hmotn. esterů mastných kyselin s příslušným alkoholem (vosky) obsahující také část neúplně zreagovaných monoacylglycerolů a diacylglycerolů společně s 5 až 7 % hmotn. výchozího triacylglycerolu.

Vosky snáze pronikají do epidermis vzhledem ke své nižší molekulární hmotnosti a jsou s ní dobře kompatibilní. Produkt mazových žláz a mezibuněčný tmel korneocytů obsahuje okolo 25 % vosků. Z kosmetického hlediska mají produkty alkoholýzy ostropestřcového oleje s mastnými alkoholy, zejména s dekanolem, vynikající změkčující vlastnosti a nezanechávají na pokožce pocit mastnoty. Také chemická odolnost vzniklých vosků vůči oxidaci je podstatně vyšší než u výchozího oleje.

Obecně cytoprotektivní vlastnosti flavanonol lignanů jsou potencovány výrazně emolientními vlastnostmi samotného oleje nebo produktů jeho alkoholů s mastnými alkoholy i fytosterolové složky nezmýdelnitelného podílu oleje ze *Silybum marianum*. Přirozeně se vyskytující podíl až 10 % hmotn. mono- a di-acylglycerolů v oleji zvyšuje polaritu oleje a udílí disperzním přípravkům z něj vyrobeným vynikající roztíratelnost.

Nezmýdelnitelného podílu v panenském ostropestřcovém oleji bývá zpravidla více než 1 % hmotn. a jeho fytosterolová frakce obsahuje hlavně beta-sitosterol a delta7-stigmasterol, ve stejných proporcích jsou zastoupeny delta5-avenasterol, stigmasterol, campesterol a v menší míře pak cholestan-3-on, delta7-avenasterol, cholesterol a 5,24-stigmastadienol.

Nezmýdelnitelný podíl ostropestřcového oleje při alkoholýze zůstává nezměněn. Přítomnost 1,2-diacylglycerolů a menšího množství 1,3-diacylglycerolů i monoacylglycerolů udílí ostropestřcovému oleji na fázovém rozhraní olej/voda mezipovrchové napětí 16 mN/m. Bereme-li hodnotu mezipovrchového napětí oleje jako míru jeho polarity, potom ostropestřcový olej patří mezi velmi polární oleje podobně jako např. avokádový olej. Naměřená hodnota roztíracího koeficientu 22,6 mN/m indikuje u ostropestřcového oleje vynikající roztíratelnost, srovnatelnou se syntetickými estery mastných kyselin s mastnými alkoholy jako je např. decyl oleát.

Polární oleje mají znatelně lepší schopnosti být nosičem nebo rozpouštědlem fyziologicky aktivních látek. Jsou více podobné kožnímu mazu než parafinické látky, avšak tvorba stabilních disperzí s dobrými kosmetickými vlastnostmi není vždy snadná, když jsou v olejové fázi přítomny jenom polární oleje s indexem polarity pod 30.

Dále bylo zjištěno, že místo běžně používaných přírodních kapalných parafinů, jež jsou znevýhodněny možnou přítomností naftenických látek, je pro přípravky podle vynálezu vhodné kombinovat polární rostlinný olej se squalenem. V lidské pokožce je squalen hlavní uhlovodíkovou složkou epidermálních lipidů a hraje velmi důležitou roli jako přírodní emolient. Tvoří část sekretu mazových žláz a chrání pokožku před vysušováním a před zevními dráždicími podněty. Vyměšování squalenu začíná klesat zpravidla po 25 letech věku, kdy se začínají objevovat první známky stárnutí pokožky jako je tendence k vysychání, zhrubnutí pokožky a drobné vrásky. Podíl squalenu v celkovém epidermálním tuku, který činí v mládí asi 11 % hmotn., u dospělých tvoří již jen okolo 5 % hmotn. celkového množství. Squalen je prekurzorem základních triterpenických alkoholů odvozených od lanostanu; v

živočišných organizmech z něj vzniká lanosterol, v rostlinných organismech cykloartenol. Projevy stárnutí pokožky lze do jisté míry ovlivnit zevní aplikací squalenu, případně jeho totálně hydrogenované formy squalanu. Také syntetické isoparafiny s kratším řetězcem jako např. isohexadekan, které jsou beze stop naftenických uhlovodíků, jsou použitelné v přípravcích podle vynálezu ke kombinaci s ostropestřcovým olejem.

K přípravě disperzí olejové fáze z ostropestřcového plodu a roztoku jeho suchých extraktů s obsahem flavanonol lignanů podle vynálezu jsou zejména vhodné emulgátory ze skupiny neionogenních tenzidů s nízkým iritačním potenciálem jako jsou na příklad alkyl polyglukosidy mastných alkoholů C_8 až C_{20} nebo alkyl estery sacharózy a polyglycerolestery mastných kyselin C_8 až C_{20} .

Příkladem těchto tenzidů pro emulzní typy v/o s celkovým podílem olejové fáze 25 až 40 % hmotn. jsou polyglyceryl-3 oleát, polyglyceryl-4 isostearát nebo diisostearoyl polyglyceryl-3 diiso-stearát.

Pro emulze typu o/v jsou typicky vhodné produkty polykondenzační reakce mastných alkoholů s glukosou při vzájemném poměru 3 až 6:1 a stupněm polymerizace 1,3 až 1,4 jako na příklad cetostearyl glukosid.

Příznivý účinek flavanonol lignanů a panenského oleje z ostropestřce v přípravcích podle vynálezu mohou doplňovat svými antimikrobiálními a antiiritačními vlastnostmi přírodní látky ze skupiny sfingolipidů jež se přirozeně vyskytují v lidské pokožce jako jsou např. sfingoidní báze (fytosfingosiny), ceramidy a glukoceramidy, s výhodou ceramid 3. Obsah ceramidů v pokožce se totiž znatelně snižuje s narůstajícím věkem, např. v obličeji tvoří hladina ceramidu mezi 41.-50. rokem jen 37 % hmotn. z úrovně mezi 21.-30. rokem.

CHVI je poruchou návratu venozní krve z dolních končetin různé etiologie. Tento stav je charakterizován zvýšením mikrovaskulární permeability resp. snížením rezorpce tekutin na venozním konci kapilárního řečiště. Hromadění nadbytečné tekutiny v prekapilárních tkáních se klinicky projevuje jako edém, z neobjektivních příznaků jsou to pocity unavených „těžkých“ nohou, noční křeče a různé parestzie. Únik proteinů do extravaskulárního prostoru vyvolává zánětlivý proces, který se projevuje ekzematózními změnami nebo lipodermatosklerozou. Zvýšený průnik komponent krevní plasmy (fibrin, hemosiderin) a zhoršená resorpce tkáňového moku trvale poškozuje trofiku kůže v předkolení. Kromě toho tkáňový mok bohatý na bílkoviny vytváří vhodné prostředí

k proliferaci fibroblastů, dochází ke sklerotizaci kůže, její nekroze a tvorbě venozních vředů jako finálnímu stadiu venozní insuficiencedolních končetin.

Flavanonol lignany zlepšují mikrovaskulární průtok, mají výrazně protizánětlivé vlastnosti, zmenšují velikost otoku a subjektivní příznaky se stávají snesitelnější. Mají antiexsudativní a ochrannou membránovou aktivitu.

Sluneční ultrafialové záření je hlavní příčinou vzniku kožních nádorů, které nemají charakter melanomů. Vlnová délka záření zodpovědná za tvorbu kožních nádorů leží v rozsahu UV záření typu C (200 – 290 nm) a UV záření typu B (290 – 320 nm). Expozice kůže UV zářením typu A (320 – 400 nm) vyžaduje podstatně vyšší intenzitu záření k tomu, aby se po delší době latence projevilo nádorové bujení, jelikož UV záření typu C je absorbováno prakticky úplně ozonovou vrstvou atmosféry, představuje UV záření typu B hlavní faktor fotokarcinogeneze. UV-B záření vykazuje svůj biologický efekt, je-li absorbováno kožním chromoforem tzn. látkou, která má strukturální předpoklady umožňující absorpci světla v kůži. Toto záření působí alteraci DNA přímo nebo pomocí jiné buněčné molekuly jako např. membránovými lipidy po peroxidaci.

Cytoprotektivní ochranný účinek ostropestřcových flavanonol lignanů vůči vlivům UV záření může být vhodně doplněn fyzikálním účinkem oxidu zinečnatého a oxidu titaničitého o velmi jemné velikosti částic 50-80 nm. Změnou hmotnostních poměrů ZnO a TiO₂ lze měnit šíři ochranného profilu UVA:UVB = 0,55-0,85 i výši ochranného faktoru od 2-21 (měřeno in vitro). Zejména vhodné k použití do přípravků podle vynálezu jsou na trh dodávané vodné disperze 52-57% hmotn. oxidu zinečnatého Spectraveil AQ a vodné disperze 35-39% hmotn. oxidu titaničitého Tioveil AQ vyráběné firmou Solaveil.

Přehled obrázků na výkresech

Na připojených grafech je uveden HPLC chromatogram ostropestřcového oleje a graficky znázorněno antioxidační působení flavanonol lignanů při teplotní degradaci ostropestřcového oleje.

Obr. 1: HPLC chromatogram ostropestřcového oleje

Obr. 2: panenský ostropestřcový olej (bez antioxidantů)

Obr. 3: panenský ostropestřcový olej stabilizovaný quercetinem

Obr. 4: panenský ostropestřcový olej stabilizovaný rutinem

Obr. 5: panenský ostropestřcový olej stabilizovaný hesperidinem

Obr. 6: panenský ostropestřcový olej stabilizovaný silydianinem

Obr. 7: panenský ostropestřcový olej stabilizovaný silybinem

Příklady provedení

Vynález je bez omezujícího významu ilustrován na následujících příkladech :

Příklad 1

Antioxidační vlastnosti flavanonol lignanů vůči ostropestřcovému oleji ve srovnání se známými flavonoidními antioxidanty

Metodou diferenční skenovací kalometrie (DSC) byla určena teplota počátku termické degradace panenského ostropestřcového oleje a tohoto oleje s antioxidanty. Navážka 3 g vzorku v hliníkovém kelímku se zahřívá rychlostí 10 °C/min v teplotním intervalu od 40 do 300 °C v proudu kyslíku 80 až 100 ml/minutu. Teplota degradace se stanovuje jako průsečík přímky proložené základní linií před počátkem oxidace a přímky proložené druhou částí křivky jež charakterizuje exotermní degradaci oleje. Mírou antioxidačních vlastností jednotlivých testovaných flavonoidů v daném rostlinném oleji je rozdíl teplot počátku termické degradace u stabilizovaného a nestabilizovaného oleje. Vzhledem k velmi nízké rozpustnosti všech testovaných flavonoidů v rostlinných olejích byly za stabilizované oleje považovány nasycené roztoky flavonoidů připravené 24 hodinovým třepáním 50 mg flavonoidu ve 20 g oleje při 25 °C s následným odfiltrováním nerozpuštěného podílu.

Teplota oxidace panenského ostropestřcového oleje byla zjištěna při 131,9 °C, zvýšení teploty oxidace oleje stabilizovaného quercetinem činilo + 3,3 °C,

rutinem	+ 8,8 °C,
hesperidinem	+ 8,8 °C,
silydianinem	+ 9,6 °C,
silybinem	+ 11,6 °C.

Příklad 2

Způsobem popsaným v příkladu 1 byly hodnoceny antioxidační účinky silybinu i vůči rostlinným olejům odolnějším k termické degradaci než je ostropestřcový olej.

Teplota oxidace kukuřičného oleje byla zjištěna při	171,8 °C ,
u oleje stabilizovaného silybinem	188,8 °C tj. + 17,0 °C ;
teplota oxidace panenského olivového oleje byla zjištěna při	178,4 °C ,
u oleje stabilizovaného silybinem	181,8 °C tj. + 3,4 °C ;
teplota oxidace rafinovaného olivového oleje byla zjištěna při	191,6 °C ,
u oleje stabilizovaného silybinem	194,5 °C tj. + 2,9 °C .

Příklad 3

Krém k denní péči o pleť (o/v)

Silymarin	1,000 g
Diethylenglykol monoethyl ether	2,500 g
Cetostearyl glukosid a cetostearyl alkohol	5,000 g
Squalan	2,500 g
Ostropestřcový olej panenský	7,500 g
Alkoholyzát ostropestřcového oleje dekanolem	10,000 g
Ceramid III A / III B	0,100 g
Konzervační látky	q.s.
Parfém	q.s.
Voda čištěná	do 100,000 g

Příklad 4

Suspenzní krém k ochraně proti slunečnímu záření (o/v)

	Přípravek	Placebo
Silybin	1,000 g	-----
Oxid titaničitý 27 - 31% ve vodné dispersi	3,600 g	3,600 g
Oxid zinečnatý 52 – 56% ve vodné dispersi	7,200 g	7,200 g

Diethylenglykol monoethyl ether	6,000 g	6,000 g
Cetostearyl glukosid a cetostearyl alkohol	5,000 g	5,000 g
Isohexadekan	7,500 g	7,500 g
Ostropestřcový olej panenský	7,500 g	7,500 g
Kyselina jablečná	q.s. pH 6	q.s. pH 6
Konzervační látky	q.s.	q.s.
Voda čištěná	do 100,000 g	do 100,000 g

Příklad 5 Krém proti pigmentovým skvrnám (o/v)

Silybin	0,500 g
Diethylenglykol monoethylether	3,000 g
Cetostearylglukosid a cetostearylalkohol	5,000 g
Askorbyl fosfát hořečnatý	3,000 g
β-bis karboxyethyl germanium sesquioxid	0,250 g
Ostropestřcový olej panenský	7,500 g
Isohexadekan	7,500 g
Konzervační látky	q.s.
Voda čištěná	do 100,000 g

Příklad 6 Noční krém(v/o)

Silymarin	0,750 g
Diethylenglykol monoethylether	3,500 g
Síran hořečnatý heptahydrát	1,000 g
Ostropestřcový olej panenský	13,000 g
Alkoholyzát ostropestřcového oleje dekanolem	13,000 g
Squalen	2,500 g
Diisostearoyl polyglyceryl-3 diisostearát	3,000 g
Ceramid	0,200 g
Konzervační látky	q.s.
Parfum	q.s.
Voda čištěná	do 100,000 g

Příklad 7

Pleťové lotio (o/v)

Suchý ostropestřcový extrakt (min 55 % jako silybinin)	0,500 g
Sorbeth-20	3,000 g
Glycerol 85 %	2,000 g
Alkoholyzát ostropestřcového oleje dekanolem	13,000 g
Dioleát methylglukosy	2,500 g
Karbomer 134	0,300 g
Hydroxid sodný 10 % vodný roztok	q.s. pH 6,5
Konzervační látky	q.s.
Parfum	q.s.
Voda čistěná	do 100,000 g

Farmakologické příklady

Podle zde dále uváděné literatury v pokusech fotokarcinogeneze indukované UV zářením typu B na modelu myši kůže snížila topická aplikace silymarinu:

- incidenci tumoru ze 100 % na 25 % ($P < 0,0001$)
- objem tumoru o 97 % ($P < 0,0001$).

V krátkodobých pokusech aplikace silymarinu působila inhibici kožního edému, zastavení aktivity kataláz a inhibici tvorby apoptotických buněk (Katiyar S.K., Korman N.J., Mukhtar H., Agarwal R.: Protective Effects of Silymarin Against Photocarcinogenesis in a Mouse Skin Model. J.Natl. Cancer Inst. 89.556-566, 1997).

U přípravku podle vynálezu bylo prověřováno, zda se cytoprotektivní vlastnosti přípravku podle příkladu 4 projeví při hodnocení slunečního ochranného faktoru (SPF) na 10 dobrovolnicích pomocí standartní metody (COLIPA) ve srovnání s placebem, které obsahovalo jen sluneční filtry UV odrážející (oxid titaničitý 1,04 % hmotn. a oxid zinečnatý 3,89 % hmotn.). Přípravek i placebo byly aplikovány v dávce 2 mg/cm^2 . Prokázalo se, že v placebo nalezený sluneční ochranný faktor $\text{SPF} = 9,3$ je v přípravku akutním protierthemovým působením 1 % hmotn. silybinu zvýšen na $\text{SPF} = 15,1$.

Průmyslová využitelnost

Přípravky podle vynálezu jsou využitelné jako léčivé i kosmetické přípravky v péči o kůži, vlasy a nehty.

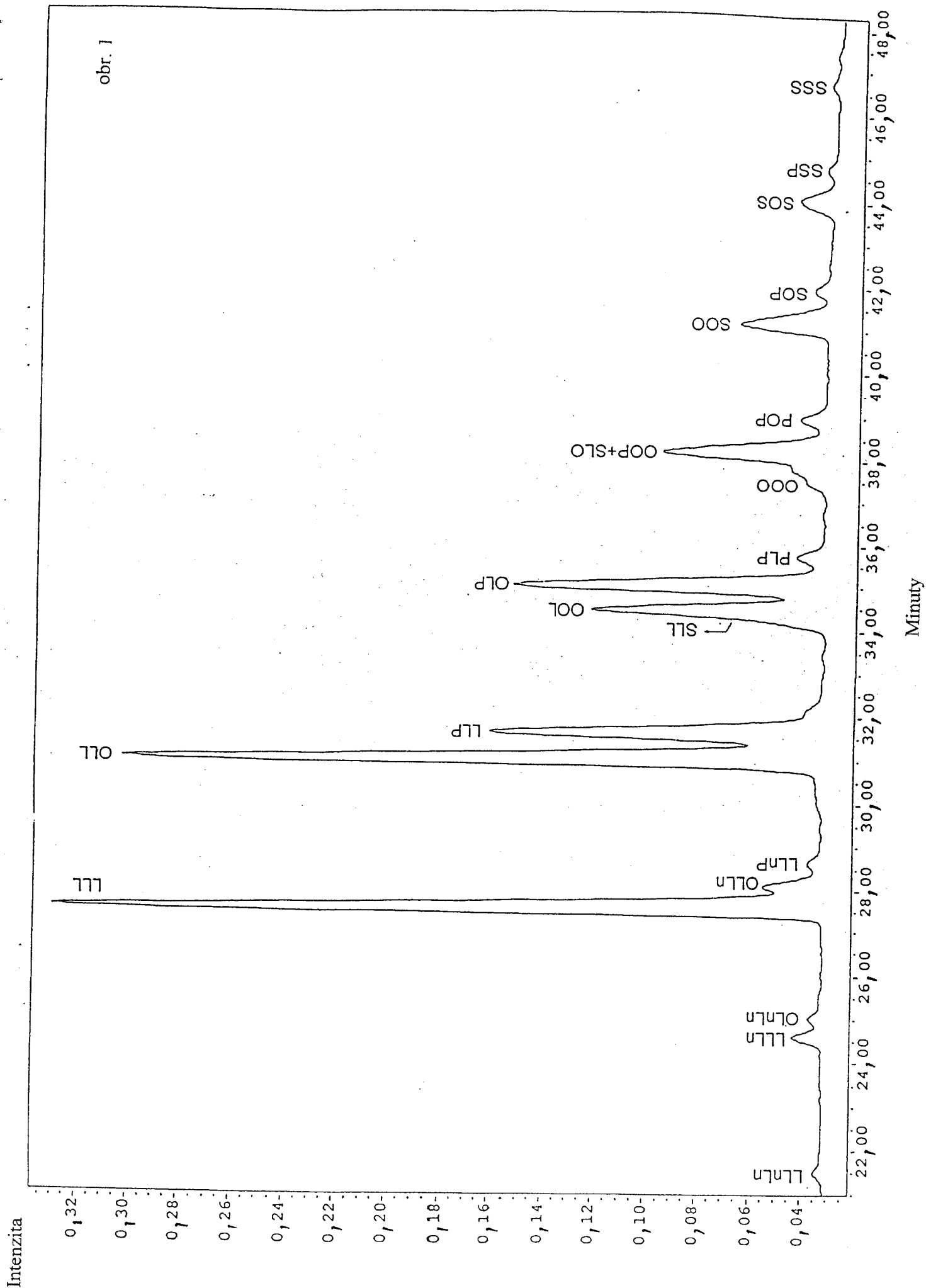
Těchto přípravků je možno také používat v péči o pleť, zejména při chronické venozní insuficienci (CHVI) doprovázející diabetes a při ochraně proti účinkům ultrafialového záření.

PATENTOVÉ NÁROKY

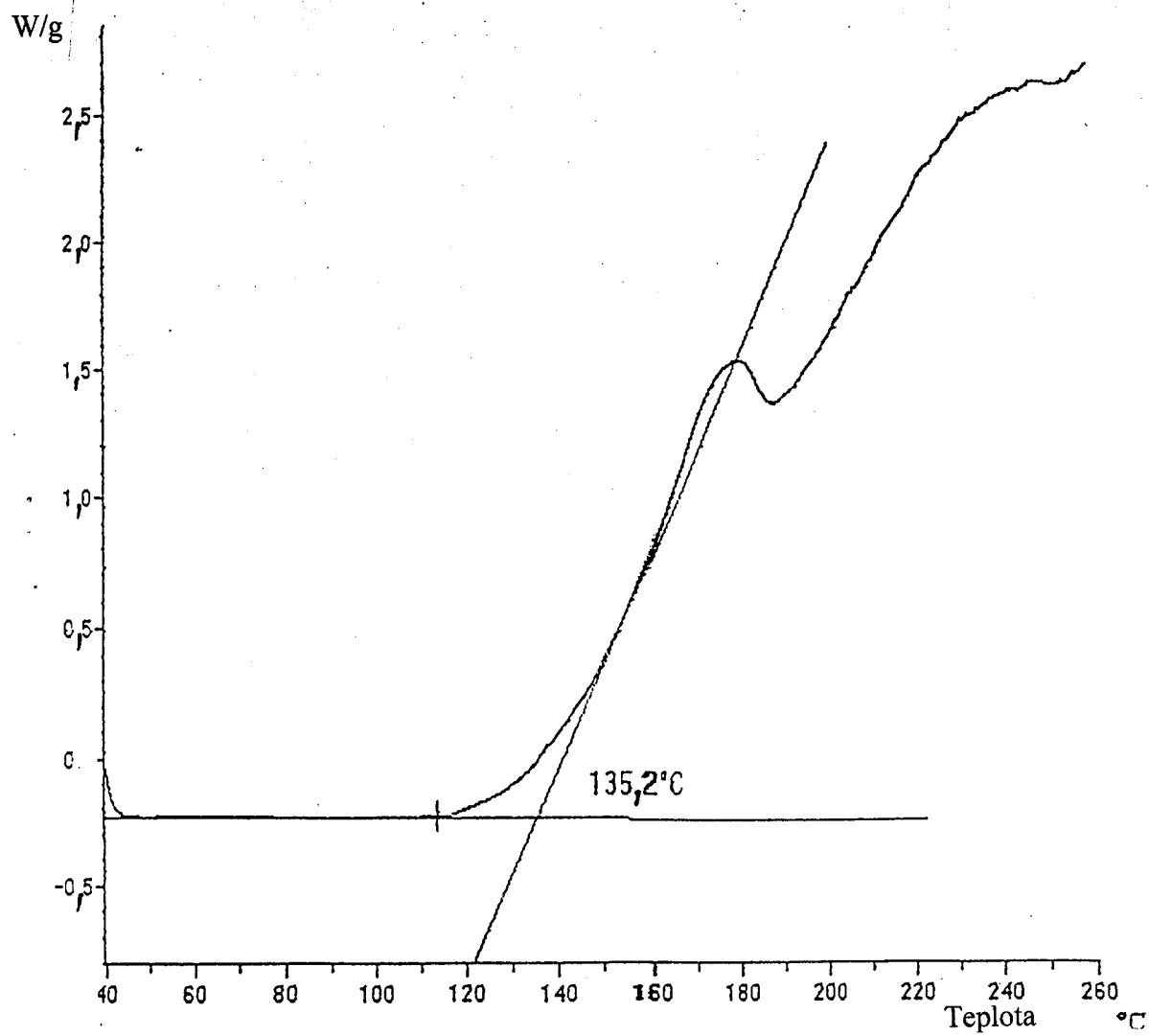
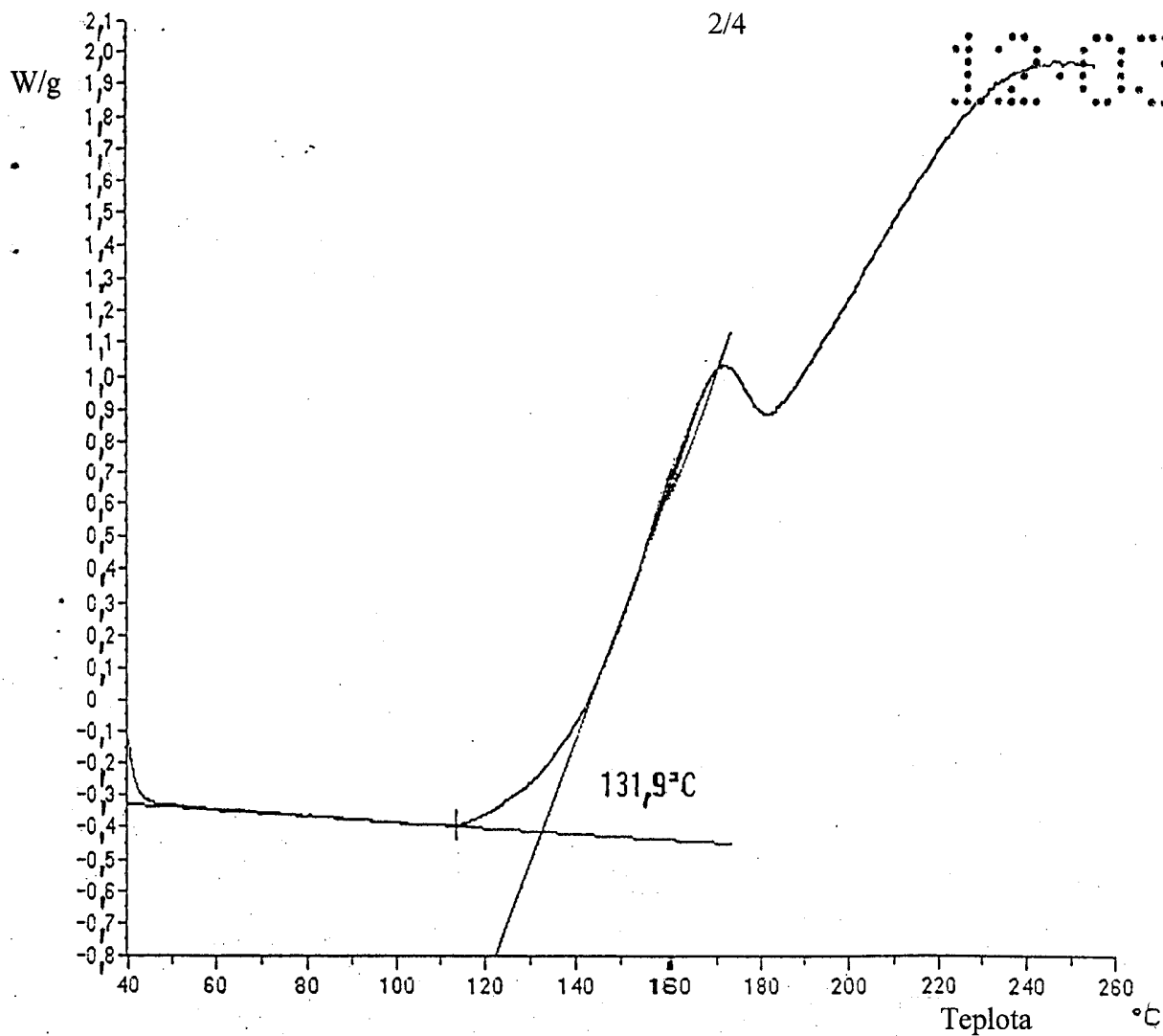
1. Léčivé a kosmetické přípravky pro topickou aplikaci, **vyznačující se tím, že** obsahují 0,1 až 4 hmotnostní díly nejméně jednoho flavanonol lignanu z rostliny *Silybum marianum* (L.) Gaertn. rozpuštěné nejvýše v šestinásobku oxyalkylenových polymerů obecného vzorce $R_1[-O-CH_2-CH_2-]_x-O-CH_2-CH_2-O-R_2$ v němž R_1 znamená H; R_2 znamená C_nH_{2n+1} nebo hexitolový zbytek $C_6H_{13}O_5$; x je 1 až 29; n je 1 až 2 a dispergované v 2,5 až 35 hmotnostních dílech oleje ze semen *Silybum marianum* (L.) Gaertn. a/nebo v produktech alkoholýzy tohoto oleje s alkoholy C_6 až C_{18} pomocí 1 až 10 hmotnostních dílů neionogenních emulgátorů v přítomnosti dalších, fyziologicky i technologicky přijatelných excipientů.
2. Přípravky podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** flavanonol lignany jsou přírodní látky sumárního vzorce $C_{25}H_{22}O_{11}$ obsahující flavanon-3-ol seskupení, s výhodou silymarin, silybin, silydianin, silychrystin a / nebo jejich oligomery.
3. Přípravky podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** oxyalkylenové polymery tvoří s výhodou diethylenglykol monoethyleter, hexaethylenglykol monomethyleter a sorbeth-30.
4. Přípravky podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** nerafinovaný olej ze semen *Silybum marianum* (L.) Gaertn. obsahuje do 10 % hmotn. monoacylglycerolů a diacylglycerolů a do 2 % hmotn. nezmýdelnitelného podílu a produkt alkoholýzy tohoto oleje obsahuje 75 až 85 % hmotn. esterů mastných kyselin oleje ze semen *Silybum marianum* s alkoholy C_6 až C_{18} , s výhodou s decylalkoholem.
5. Přípravky podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** emulgátory jsou vybrány ze skupiny

obsahující alkyl polyglukosidy mastných alkoholů C_8 až C_{20} nebo alkyl estery sacharózy a polyglyceryl estery mastných kyselin C_8 až C_{20} , s výhodou pak cetostearyl glukosid, laurylsacharát, polyglyceryl-3-methylglukoso distearát, diisostearyl-polyglyceryl-3-diisostearát, polyglyceryl-3-oleát nebo polyglyceryl-4-isostearát.

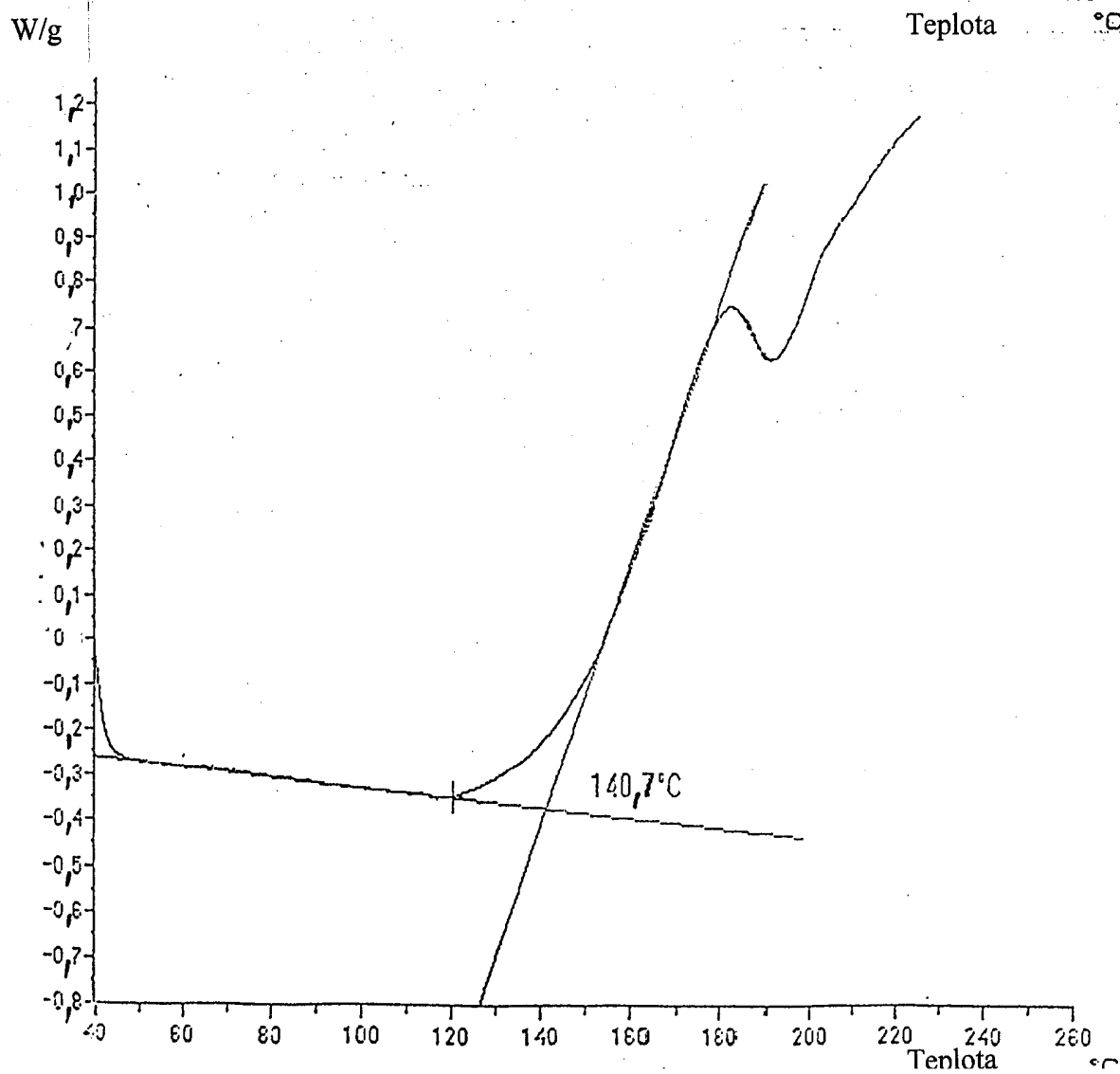
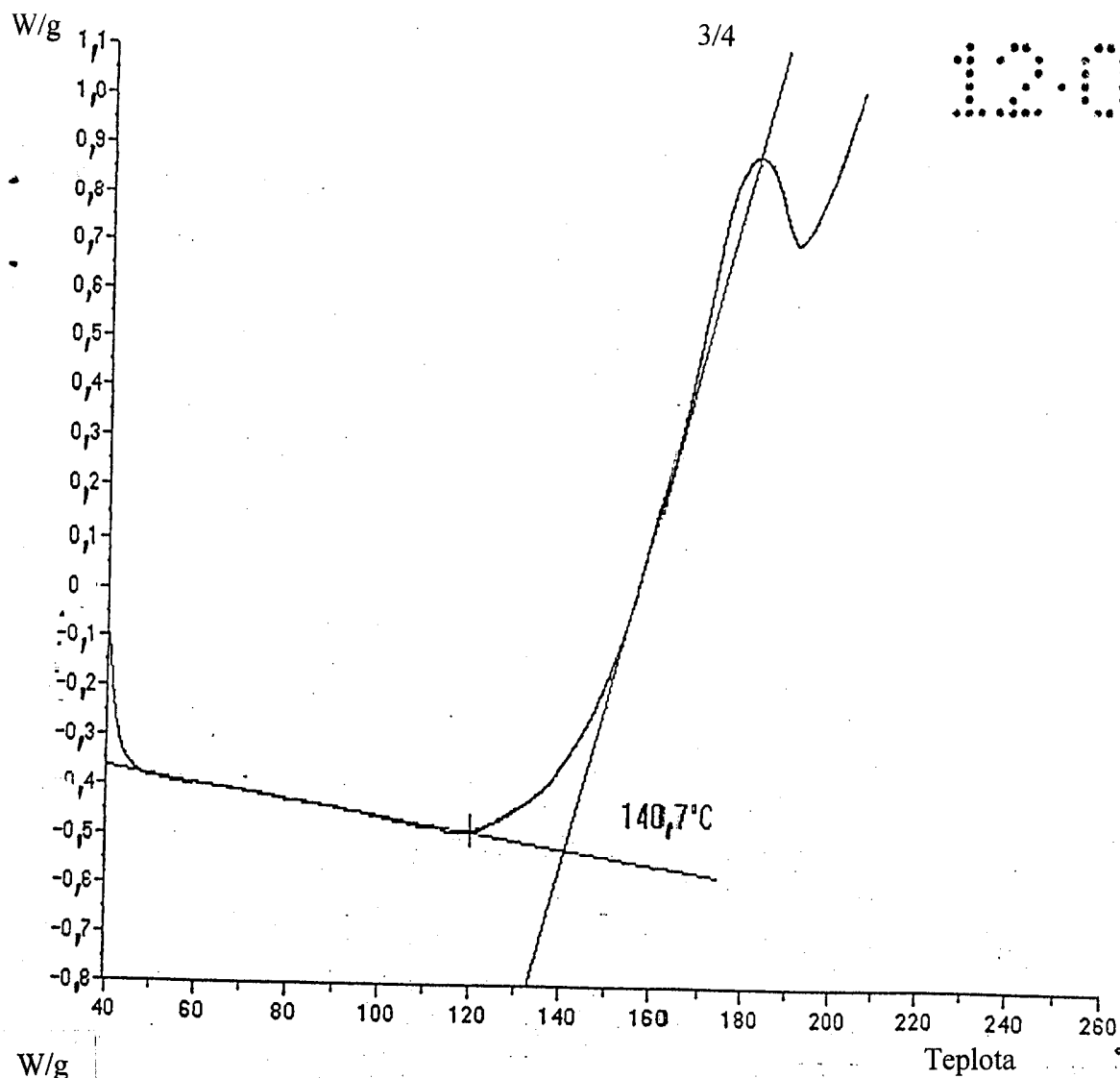
6. Přípravky podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím, že** dále obsahují ve fyziologicky účinných množstvích další antioxidanty, s výhodou magnesium askorbyl fosfát a sloučeniny selenu nebo germania.
7. Přípravky podle nároků 1 až 6, **vyznačující se tím, že** dále obsahují ve fyziologicky účinných množstvích další lipofilní složky rostlinného původu vybrané ze skupiny sfingolipidů s výhodou fytosfingosiny a ceramidy a/nebo rozvětvených uhlovodíků, s výhodou squalen a squalan.
8. Přípravky podle nároků 1 až 7, **vyznačující se tím, že** dále obsahují ve fyziologicky účinných množstvích disperze oxidu zinečnatého a oxidu titaničitého s velikostí částic 50 až 120 nm.



1203.01 obr. 2



obr. 3



2001-894
12.03.01

obr. 6

