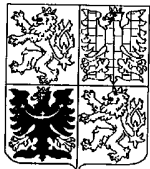


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.10.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.10.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/953018**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/06355**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/20229**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1383

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 7/00

A 61 K 7/48

B 01 F 17/00

(71) Přihlašovatel:

UNILEVER N. V., Rotterdam, NL;

(72) Původce:

Mukherjee Surajit, Edgewater, NJ, US;

Habif Stephan Samuel, Civac Jiutepec Mor, MX;

Rick Donald, Edgewater, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Kosmetický prostředek

(57) Anotace:

Prostředek podle předkládaného vynálezu obsahuje emulze typu olej ve vodě a voda v oleji, kde každá je pufrována na specifickou hodnotu pH, takže rozdíl v hodnotách pH těchto dvou emulzí je alespoň dvě jednotky. Mísení na molekulární úrovni je minimalizováno volbou vhodného oleje a olejové fáze v emulzi typu voda v oleji. Změna pH je dále minimalizována pufrováním každé emulze. Zvláštní výhodou prostředků podle předkládaného vynálezu je schopnost rozdělení účinných složek, vyžadujících rozdílná prostředí pH pro svou stabilitu a/nebo optimální účinnost v rámci jediného prostředku s minimálním mísením.

Kosmetický prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká kosmetických prostředků na kůži, které obsahují alespoň dvě emulze ve vzájemném styku, přičemž
5 každá z emulzí má rozdílné, stabilně udržované prostředí pH.

Dosavadní stav techniky

Kosmetické produkty zlepšující vzhled pokožky mají u zákazníků stále větší popularitu. Často zákazníci usilují o zmírnění nebo
10 zpoždění známek kůže zestárlé věkem nebo působením slunečního záření, jako jsou jemné i hrubší vrásky, suchá a pokleslá kůže. Navíc k účinkům proti stárnutí mohou také zákazníci vyhledávat další prospěšné vlastnosti, takže od výrobců je požadováno, aby do kosmetického výrobku zahrnuli několik účinných složek. Výrobci
15 v kosmetickém průmyslu mají také trvalou snahu zlepšovat účinnost výrobků proti stárnutí kombinací několika složek působících proti stárnutí.

Bohužel je často nesnadné kombinovat různé účinné složky při současném zachování jejich optimální stability. Například optimum
20 stability kyseliny askorbové leží v kyselém pH, ale retinol je konkrétně nestabilní při kyselém pH, i když může být stabilizován v oblasti neutrálního pH. Výrobek obsahující kyselinu askorbovou a retinol musí tedy udržovat účinné složky při dvou rozdílných hodnotách pH. Zatímco u jiných karboxylových kyselin včetně hydroxykyselin by
25 nemuselo k problémům se stabilitou docházet, kyseliny existují v prostředku pouze při nižších hodnotách pH; při vyšších hodnotách se tvoří soli a navíc jsou hydroxykyseliny účinnější při kyselém pH. Opět existuje potřeba udržovat hydroxykyseliny a retinol při dvou rozdílných

hodnotách pH. V současnosti se chrání nekompatibilní účinné složky (tj. účinné složky, které pro stabilitu nebo chemickou aktivitu vyžadují různé hodnoty pH) jejich oddělením v dvojitých zásobnících. Dalším uvažovaným způsobem oddělení je sekvestrace účinných látek
5 v různých fázích vícenásobné emulze (například olej ve vodě v oleji nebo voda v oleji ve vodě). Zásobníky se dvěma komorami jsou však pro tržní použití v masovém měřítku příliš nákladné a o vícenásobných emulzích je známo, že jsou velmi křehké (viz Fox, Cosmetics and Toiletry, díl 101, listopad 1986, str. 101 - 112).

10 Kanadská patentová přihláška 2,162,821 (Colgate-Palmolive) popisuje vícevrstevnou zubní pastu s obsahem hydrogenuhličitanu/peroxidu. Hydrogenuhličitan a peroxid se udržují ve stabilních diskretních vrstvách. Složení těchto dvou vrstev je velmi odlišné od složení kosmetických emulzí používaných v rámci
15 předkládaného vynálezu. V přihlášce '821 jsou použité vrstvy v podstatě bezvodé systémy. Navíc přihláška '821 neuvádí hodnoty pH a nepoužívá emulze s rozdílnými hodnotami pH.

Podstata vynálezu

20 Mnoho kosmetických výrobků je ve formě krémů a mastí, které jsou odolné proti makroskopickému (tj. hrubému) vzájemnému mísení. Tyto emulze si však stále mohou zachovávat mikroskopické míchání na molekulární úrovni působením difuze. Prostředky podle vynálezu obsahují emulzi typu olej ve vodě a voda v oleji, kde každá z těchto
25 emulzí je pufrována na určitou hodnotu pH, takže rozdíl v hodnotách pH těchto dvou emulzí je alespoň dvě jednotky. Mísení na molekulární úrovni je u předkládaného vynálezu minimalizováno volbou oleje ve fázi oleje u emulze typu voda v oleji z hlediska určitých rozpouštěcích vlastností. Navíc musí mít olejová fáze v emulzi typu voda v oleji

viskozitu v určitém rozmezí. Změna pH je dále minimalizována pufrováním každé z obou emulzí.

Problému stability, který je vlastností vícenásobných emulzí, může být v předkládaném vynálezu zabráněno tím, že se použije dvou oddělených emulzí namísto jediné vícenásobné emulze. Podobně je vyloučeno použití drahých balení se dvěma zásobníky použitím fyzikálních vlastností emulzí jako je jejich působení jako překážky proti míchání. Zvláštní výhodou prostředků podle vynálezu je schopnost separace účinných sloučenin vyžadujících různá prostředí pH pro svou stabilitu a/nebo optimální účinnost v rámci jediného prostředku, s minimálním vzájemným mícháním.

Podrobný popis vynálezu

Kosmetické prostředky podle vynálezu určené pro nanášení na kůži obsahují alespoň dvě emulze ve vzájemném styku. Jedna z emulzí je emulze typu voda v oleji, která je v prostředku obsažena v množství od 10 do 60 %, s výhodou 25 až 60 %, nejvýhodněji 40 až 60 % hmotnostních z celkové směsi. Druhou emulzí je emulze typu olej ve vodě, která se do prostředku přidává v množství od 40 do 90 %, s výhodou od 40 do 75 %, nejvýhodněji od 40 do 60 % hmotnostních prostředku. Emulze typu olej ve vodě je s výhodou přítomná ve větším množství, protože je výhodnější z estetického hlediska. Každá z emulzí voda v oleji a olej ve vodě obsahuje vodnou a olejovou fázi v množstvích uvedených v následující tabulce:

	Rozmezí % hmotnostních		
Fáze	Obecně	Výhodně	Nejvýhodněji
Emulze voda v oleji			
- vodná fáze	30 - 80	40 - 80	60 - 80
- olejová fáze	20 - 70	20 - 60	20 - 40
Emulze olej ve vodě			
- vodná fáze	40 - 99	50 - 95	70 - 85
- olejová fáze	1 - 60	5 - 50	15 - 30

Namáhání na mezi kluzu každé z těchto emulzí je v rozmezí od 10 Pa do 1000 Pa, s výhodou 10 až 500 Pa, nejvýhodněji 20 až 300 Pa, aby se minimalizovalo makroskopické mísení za současné optimalizace výrobku podle vynálezu výrobku z estetického hlediska a z hlediska snadnosti jeho použití.

Olejová fáze emulze typu voda v oleji se volí podle předkládaného vynálezu tak, aby měla určitou viskozitu. Viskozita je obecně v rozmezí od 100 do 100 000 mPas. Viskozita olejové fáze musí být dostatečně vysoká, aby se zabránilo mikroskopickému mísení, ale nesmí být příliš vysoká, aby nebyla emulze při použití příliš hustá.

Olej v olejové fázi emulze typu voda v oleji se podle předkládaného vynálezu volí tak, aby měl specifickou rozpouštěcí schopnost. Rozpouštěcí schopnost oleje se charakterizuje distribučním koeficientem (K_s) úplně protonované kyseliny mléčné mezi olejem a vodou („Lactic Acid; Properties and Chemistry of Lactic Acid and Derivatives“, C. H. Holten; str. 39, Verlag Chemie 1971).

Správná volba hodnoty K_s je důležitá, aby se minimalizovala rozpustnost v oleji vody a účinné látky rozpustné ve vodě. Podle

předkládaného vynálezu je hodnota K_s mezi 0 a 0,2, s výhodou od 0 do 0,1 a nejvýhodněji mezi 0 a 0,05.

Vhodné oleje pro olejovou fázi emulze voda v oleji se volí ze skupiny alifatických uhlovodíků (např. minerální oleje), aromatických uhlovodíků (např. limonen), esterů mastných kyselin a alkoholu (např. amylacetát). Tyto oleje jsou vhodné, pokud splňují požadavky na K_s uvedené výše.

Podle předkládaného vynálezu se liší hodnoty pH emulzí typu voda v oleji a olej ve vodě o alespoň dvě jednotky pH. Rozdílná prostředí pH těchto dvou emulzí mohou být stabilně zachována v rámci jediného prostředku podle vynálezu v důsledku použití emulzí se specifickou viskozitou, volbou specifického oleje a olejové fáze pro emulzi typu voda v oleji a přidáním pufru do vodné fáze každé emulze. Kdekoli se zde bude hovořit o hodnotě pH emulze voda v oleji, pH označuje ve skutečnosti hodnotu pH vodné fáze emulze typu voda v oleji.

Pufry se vyrábějí ze směsí slabých karboxylových kyselin a jejich odpovídajících solí nebo slabých bází a jejich odpovídajících solí. Příklady vhodných karboxylových kyselin zahrnují bez omezení: alfa- nebo beta-hydroxykyseliny, dikarboxylové kyseliny, trikarboxylové kyseliny, kyselina askorbová, kyselina oxamová a jejich směsi. Příklady vhodných slabých bází bez omezení zahrnují: deriváty glycinu, tris(hydroxymethyl)aminomethan, triethanolamin, tetraacetyl-fytosfingosin a fosfáty. Výhodné karboxylové kyseliny jsou kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina beta-hydroxymásečná, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina askorbová, kyselina oxamová a jejich směsi. Výhodné báze jsou fosfáty a triethanolamin.

Přesná identita a množství těchto kyselin a bází pro přípravu pufru se volí podle hodnoty požadovaného pH. Pufry se volí tak, aby byla jejich hodnota pK_a blízko požadované hodnotě pH těchto pufrů

(obvykle hodnota pK_a v rozmezí ± 1 jednotky pH). Nejlepší pufr se připraví, jestliže je hodnota pK_a kyseliny nebo báze stejná jako pH pufru.

S výhodou, jestliže je požadováno kyselé pH (například pH 3 až 5), pufr se připravuje z kombinace zvolené ze skupiny obsahující kyselinu glykolovou a její soli, kyselinu mléčnou a její soli, kyselinu citronovou a její soli, kyselinu octovou a její soli nebo kyselinu jantarovou a její soli. Jestliže se požaduje pufr s neutrální hodnotou pH (tj. pH 6 až 8), připravuje se s výhodou z dihydrogenfosforečnanu a hydrogenfosforečnanu. Pokud se požaduje bazické pH (tj. pH 8 až 10), pufr se s výhodou připravuje z uhličitanu a hydrogenuhličitanu.

Vzájemné relativní koncentrace dvou pufrů závisí na hodnotě pH, která má vzniknout smísením dvou emulzí právě po použití na kůži („pH při použití“). pH při použití tedy určuje hodnotu pH silnějšího pufru, která by měla být s výhodou v rozmezí ± 1 jednotka pH hodnoty pH při použití. Hodnota pH slabšího pufru závisí na hodnotě pH, při které má molekula, jejíž stabilizace se požaduje, nejlepší stabilitu. Molalita jednoho z těchto dvou pufrů se volí buď arbitrárně nebo na základě koncentrace aktivní složky v požadovaném finálním prostředku (například pokud je aktivní složka také vhodnou slabou kyselinou pro vytvoření pufru, jako je hydroxykyselina nebo kyselina askorbová nebo jiná karboxylová kyselina. Molalita druhého pufru se určí pomocí titračního testu.

Prostředky podle vynálezu jsou použitelné zvláště v případech, kdy se požaduje oddělení dvou účinných složek, které vyžadují rozdílná prostředí pH pro dosažení stability při skladování a/nebo optimální účinnosti. Ve výhodném provedení předkládaného vynálezu tedy prostředek obsahuje karboxylové kyseliny v jedné polovině výrobku a retinoid v druhé polovině výrobku.

Příklady vhodných karboxylových kyselin jsou stejné kyseliny jako látky uvedené při výrobě kyselého pufru výše. Nejvýhodnější

prostředek podle předkládaného vynálezu obsahuje kyselinu zvolenou ze skupiny kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina jantarová, kyselina oxamová nebo kyselina askorbová v jedné polovině produktu při kyselém pH a retinol nebo jeho estery s krátkým řetězcem v druhé
5 polovině produktu při neutrálním pH. Karboxylová kyselina může také sloužit jako vhodný pufr. V těchto případech musí být vypočteno, zda množství nutné pro aktivitu karboxylové kyseliny pro dosažení kosmeticky prospěšných účinků je dostatečné pro zachování pufrací kapacity. Pokud tomu tak není, pufr musí být doplněn další kyselinou.
10 S výhodou je množství složky karboxylové kyseliny přítomné v prostředku pro dosažení účinku podle vynálezu od 0,01 do 20 %, výhodněji od 0,05 do 12 % a nejvýhodněji od 0,5 do 8 % hmotnostních z prostředku.

Termín „retinoid“, jak se zde užívá, znamená „retinol“ nebo jeho
15 C₂-C₅ retinylester.

Termín „retinol“, jak se zde užívá, zahrnuje následující izomery retinolu: all-trans-retinol, 13-cis-retinol, 11-cis-retinol, 9-cis-retinol, 3,4-didehydro-retinol. Výhodné izomery jsou all-trans-retinol, 13-cis-retinol, 3,4-didehydro-retinol a 9-cis-retinol. Nejvýhodnější je all-trans-
20 retinol pro jeho širokou komerční dostupnost.

Retinylester je ester retinolu. Retinylestery vhodné pro použití v předkládaném vynálezu jsou C₂-C₅ estery. S výhodou se používají C₂ a C₃ estery retinolu známé také jako retinylacetát nebo retinylpropionát. Retinylacetát je zvláště výhodný ester, protože je
25 nejúčinnější, nejlépe komerčně dostupný a nejlacinější. Ze stejných důvodů je nejvýhodnějším retinoidem pro použití v předkládaném vynálezu retinol.

Retinol nebo retinylester se používá v prostředku podle vynálezu v množství od 0,001 % do 10 %, s výhodou v množství od 0,01 % do
30 0,5 %, nejvýhodněji v množství od 0,05 do 0,2 % hmotnostních prostředku.

Hydroxykyseliny mají nejvyšší účinnost, pokud se používají při relativně kyselém pH, tj. při pH = 3 až 5. Askorbová kyselina je stabilnější při kyselém pH, tj. pH = 2 až 4. Na druhé straně, retinoidy, zvláště retinol a/nebo jeho estery s krátkým řetězcem, tj. C₂-C₅ estery retinolu jsou stabilnější při neutrálním pH, tj. pH = 6 až 8.

Prostředky podle vynálezu obsahující karboxylové kyseliny a retinoidy mohou být použity pro snížení vzniku vrásek, kůže poškozené věkem nebo vlivem slunečního záření, pro zlepšení barvy kůže, zlepšení vzhledu a průzračnosti kůže a pro dosažení celkového zdravého a mladého vzhledu kůže.

Povrchově aktivní látka použitá při výrobě emulze typu voda v oleji je s výhodou polymerní povrchově aktivní látka, takže nepřenáší vodu nebo ve vodě rozpustnou účinnou látku přes olejovou fázi emulze vody v oleji. Vhodné polymerní povrchově aktivní látky zahrnují bez omezení: polyakrylamidy, např. Sepigel 305™, což je směs polyakrylamidu, isoparafinu a látky laureth 7), kopolyoly silikonu, zvláště kopolyol cetyldimethiconu (např. Abil EM-90™ firmy Goldschmidt), pegylované polyhydroxyalkyly jako je PEG-30-dipolyhydroxystearát (obchodní název Arlacel P135™, firmy ICI). Polymerní povrchově aktivní látka se obecně používá v množství od 0,5 do 10 % hmotnostních, s výhodou v množství od 1,0 do 5,0 % hmotnostních emulze typu voda v oleji.

Další popřípadě přítomné látky s prospěšnými účinky na kůži
a kosmetické pomocné látky

Olejová fáze emulze typu voda v oleji působí jako rozhraní mezi emulzí typu olej ve vodě a vodnou fází emulze typu voda v oleji. Emulze typu voda v oleji by tedy neměla obsahovat jakékoli složky v množstvích, které mění viskozitu olejové fáze a distribuční koeficient oleje ve vodě u oleje v olejové fázi do té míry, kdy již není vhodný pro

použití v předkládaném vynálezu. Tyto další popřípadě přítomné složky jsou tedy s výhodou přidávány do emulze typu olej ve vodě.

- Vodná fáze emulze typu olej ve vodě může obsahovat navíc k vodě pomocné rozpouštědlo, zvlhčující látky, zahušťovadla a prášky.
- 5 Zvláště výhodným pomocným rozpouštědlem je polydimethylsiloxan a/nebo polydimethylfenylsiloxan. Silikony podle předkládaného vynálezu mohou být látky s viskozitami v rozmezí kdekoliv od přibližně 10 do 10 000 000 m²/s při 25 °C. Zvláště vhodné jsou směsi silikonů s nízkou a vysokou viskozitou. Tyto silikony jsou dostupné u firmy
- 10 General Electric Company pod obchodním názvem Vicasil, SE a SF a od firmy Dow Corning Company v řadě 200 a 550. Množství silikonu, které může být použito v prostředcích podle předkládaného vynálezu je kdekoliv v rozmezí od 5 % do 60 %, s výhodou od 25 % do 60 % hmotnostních prostředku.
- 15 Prostředky podle vynálezu mohou obsahovat látky s ochrannými účinky proti slunečnímu záření (sluneční filtry). Látky s ochrannými účinky proti slunečnímu záření zahrnují takové látky, které se běžně používají pro zabránění pronikání ultrafialového záření. Pro ilustraci těchto sloučenin je možno uvést deriváty PABA, cinnamát a salicylát.
- 20 Mohou být například použity oktylmethoxycinnamát a 2-hydroxy-4-methoxybenzofenon (známý také jako oxybenzon). Oktylmethoxycinnamát a 2-hydroxy-4-methoxybenzofenon jsou komerčně dostupné pod obchodním názvem Parsol MCX a Benzophenone-3. Přesné množství látky s ochrannými účinky proti
- 25 slunečnímu záření použité v prostředcích může kolísat v závislosti na stupni požadované ochrany před ultrafialovým slunečním zářením.

- Do kosmetických prostředků podle vynálezu se často přidávají zvláčňující látky. Obsah těchto zvláčňujících látek může být v rozmezí od 0,5 % do 50 %, s výhodou mezi 5 % a 30 % hmotnostními
- 30 z celkového prostředku. Zvláčňující látky mohou být klasifikovány do

obecných chemických tříd jako jsou estery, mastné kyseliny a alkoholy, polyoly a uhlovodíky.

Estery mohou být mono- nebo diestery. Příklady přijatelných mastných diesterů zahrnují dibutyladipát, diethylsebakát, 5 diisopropyldimerát a dioktysukcinát. Přijatelné mastné estery s rozvětveným řetězcem zahrnují 2-ethylhexylmyristát, isopropylstearát a isostearylpalmitát. Přijatelné estery trojsytných kyselin jsou například triisopropyltrilinoleát a trilaurylcitrát. Přijatelné mastné estery s přímým řetězcem zahrnují laurylpalmitát, myristyllaktát a stearyloleát. Výhodné 10 estery jsou například kokosový kaprylát/kaprát (směs kokosového kaprylátu a kokosového kaprátu), propylenglykolmyristyletheracetát, diisopropyladipát a cetyloktanoát.

Vhodné mastné alkoholy a kyseliny jsou například sloučeniny s 10 až 20 atomy uhlíku. Zvláště výhodné jsou sloučeniny jako cetyl-, 15 myristyl-, palmityl- a stearylalkoholy a kyseliny.

Mezi polyoly, které mohou být použity jako zvláčňující látky, patří přímé a rozvětvené alkylnpolyhydroxylové sloučeniny. Výhodné jsou například propylenglykol, sorbitol a glycerol. Mohou být také použity 20 polymerní polyoly jako polypropylenglykol a polyethylenglykol. Jako látky zvyšující penetraci jsou také zvláště výhodné butylen a propylenglykol.

Příklady uhlovodíků, které mohou být použity jako zvláčňující látky, jsou látky s délkou uhlovodíkových řetězců mezi 12 a 30 atomy uhlíku. Mezi konkrétní příklady patří minerální olej, ropná vazelína, 25 skvalen a isoparafiny.

Další kategorií funkčních složek v rámci kosmetických prostředků podle předkládaného vynálezu jsou zahušťující látky. Zahušťující látka bude obvykle přítomna v množstvích v rozmezí od 0,1 do 20 % hmotnostních, s výhodou od přibližně 0,5 % do 10 % 30 hmotnostních prostředku. Příklady zahušťovadel jsou zesítené polyakrylátové materiály dostupné pod obchodním názvem Carbopol

od firmy B. F. Goodrich Company. Mohou být také použity gumy jako je xanthanová guma, karagenan, želatina, karajová guma, pektin a karubová guma. Za určitých okolností může být zahušťovací funkce dosaženo také látkou, která slouží jako silikon nebo zvláčňující látka.

- 5 Takovou dvojí funkci mají například silikonové gumy s viskozitou vyšší než $0,0001 \text{ m}^2/\text{s}$ a estery jako glycerylstearát.

Do kosmetického prostředku podle vynálezu mohou být také přidány prášky. Mezi tyto práškové látky patří křída, talek, kaolin, škrob, smektitové jíly, chemicky modifikovaný hlinitokřemičitan
10 hořečnatý, organicky modifikovaný montmorillonitový jíl, hydratovaný křemičitan hlinitý, amorfni oxid křemičitý, hlinitá sůl oktenylsukcinátu škrobu a jejich směsi.

Do kosmetických prostředků mohou být v menším množství také přidány další pomocné látky. Mezi tyto složky mohou patřit barviva,
15 zakalovadla a parfémy. Množství těchto dalších pomocných látek přítomných v menším množství může být kdekoli v rozmezí od 0,001 % až do 20 % hmotnostních prostředku.

Použití prostředku

20 Prostředek podle předkládaného vynálezu je primárně určen jako výrobek pro místní aplikaci na lidskou pokožku, zvláště jako prostředek pro kondicionování, zvlhčování a vyhlazování kůže, zvyšování její tloušťky, pružnosti a elasticity a zabránění nebo snížení vzniku vráscitě nebo zestárlé kůže.

25 Při použití se na exponované oblasti kůže nanese malé množství prostředku, například od 1 do 100 ml, z vhodného zásobníku nebo aplikátoru a v případě potřeby se potom rozetře na kůži nebo vetře do kůže rukou nebo prsty nebo vhodným zařízením. Přítomné dvě emulze se s výhodou vzájemně smíchají na kůži při vtírání do kůže.

Balení výrobku

Kosmetický prostředek podle vynálezu může být balen ve vhodném zásobníku, který vyhovuje jeho viskozitě a zamýšlenému použití zákazníkem. Prostředek může být také jednoduše skladován
5 v nedeformovatelné lahvičce nebo vytlačovacím zásobníku, jako je tuba nebo nádobka s víčkem. Prostředek může být také obsažen v kapslích, jako jsou kapsle popsané v US patentu 5,063,057. Vynález tedy také poskytuje uzavřenou nádobu s obsahem kosmeticky přijatelného prostředku tak jak byla definována výše.

10 Následující konkrétní příklady dále ilustrují vynález, který však na ně není omezen.

Příklady provedení vynálezu

Základ emulze typu olej ve vodě

15 Tato formulace (báze O/W č. 1) byla základem pro všechny emulze typu olej ve vodě použité v příkladech.

29.05.00

- 13 -

Úplný chemický název nebo název CTFA	% hmotn.	Obchodní název	Fáze
Dvojsodná sůl EDTA	0,05	Sequesterene Na ₂	voda
Hlinitokřemičitan hořečnatý	0,6	Veegum Ultra	voda
Methylparaben	0,15	Methyl Paraben	voda
Simethicon	0,01	DC Antifoam Emulsion	voda
1,3-butylenglykol	3,0	Butylene Glycol 1,3	voda
Hydroxyethylcelulóza	0,5	Natrosol 250 HHR	voda
Glycerol, USP	2,0	Glycerine USP	voda
Xanthanová guma	0,2	Keltrol 1000	voda
Triethanolamin	1,2	Triethanolamin 99 %	voda
Kyselina stearová	3,0	Pristerene 411	olej
Propylparaben NF	0,1	Propylparaben NF	olej
Glycerylhydrostearát	1,5	Naturechem GMHS	olej
Stearylalkohol	1,5	Lanette 18DEO	olej
Isostearylpalmitát	6,0	Protachem ISP	olej
Oktanoát C12-15 alkoholů	3,0	Hetester FAO	olej
Dimethicon	1,0	Silicone Fluid 200 (50 cts)	olej
Cholesterol NF	0,5	Cholesterol NF	olej
Sorbitansteearát	1,0	Sorbitan Stearate	olej
Butylovaný hydroxytoluen	0,05	Embanox BHT	olej
Tokoferylacetát	0,1	Vitamine E Acetate	olej
Stearát PEG-100	2,0	MYRJ 59	olej
Stearylaktylát sodný	0,5	Pationic SSL	olej
Kyselina hydroxykaprylová	0,1	Hydroxycaprylic Acid	voda
Deionizovaná voda podle potřeby	do 75 %		voda

Základ emulze typu voda v oleji

Tato formulace (báze W/O č. 1) byla základ pro všechny emulze typu voda v oleji používané v příkladech kromě příkladu 5.

Úplný chemický název nebo název CTFA	% hmotn.	Obchodní název	Fáze
Kopolyol cetyldimethiconu	3,0	Abil EM 90	olej
Minerální olej	17,0	Carnation Light Mineral Oil	olej
Mikrokrystalický vosk	10,0	Multiwax W835	olej

5

Distribuční koeficient olej/voda (K_s) oleje byl určen následujícím způsobem:

0,05% (5,6 mM) vodný roztok radioaktivně značeného (^{14}C) roztoku kyseliny mléčné byl připraven v 3,3 mM vodném roztoku kyseliny sírové (pH 2,4), která byla předem nasycena olejem Carnation Light mineral oil. Pro přesná měření nízkého obsahu kyseliny mléčné v oleji byla použita radioaktivně značená kyselina mléčná. Nízké pH vodné fáze bylo udržováno pro zajištění úplné protonace kyseliny mléčné. Triplikáty alikvotů této vodné fáze byly ekvilibrovány stejnými objemy oleje Carnation Light mineral oil, který byl předem nasycen 3,3 mM vodnou H_2SO_4 . Rovnováha mezi olejem a vodnými fázemi byla dosažena opatrným převrácením zkumavek stokrát v přibližně 5 minutách. Směs byla centrifugována a alikvoty každé fáze byly sonikovány v pěti objemech vody pro dispergaci/extrakci kyseliny mléčné z olejové fáze. Dispergované vzorky byly počítány kapalnou scintilační spektrometrií (použit přístroj Beckman LS65 Scintillation counter) a hodnota K_s byla vypočtena jako podíl radioaktivních impulsů v olejové fázi a impulsů ve vodné fázi.

Byla zjištěna hodnota K_s kyseliny mléčné ve vodném systému s obsahem minerálního oleje 0,0004.

25

Viskozita olejové fáze v emulzi typu voda v oleji se určí následujícím způsobem:

Viskozita byla stanovena při teplotě 50 °C s použitím přístroje Carri Med CSL controlled stress rheometer. Byla použita geometrie
5 paralelních destiček s následujícími rozměry: průměr 4 cm, nerezová ocel, rýhovaný povrch, mezera nastavena na 100 μm . Vzorek byl vložen do rheometru a měřen s použitím změny krouticího momentu. Krouticí moment u vzorku byl měněn z hodnoty 0 μNm do 500 μNm v průběhu 5 minut. Po dokončení změny se měří viskozita při střížné
10 rychlosti 1 s^{-1} .

Viskozita olejové fáze báze W/O č. 1 byla měřena testem viskozity olejové fáze a byla zjištěna hodnota 5000 mPas.

Namáhání na mezi kluzu (yield stress) obou emulzí bylo stanoveno následujícím způsobem:

15. Zařízení: Carri Med CSL100 Rheometer

Geometrie paralelní destičky, průměr 4 cm, nerezová ocel, rýhovaný povrch; velikost mezery 100 μm

Teplota: 25 °C

Vzorky byly měřeny při použitém krouticím momentu
20 zvyšovaném od 0 do 1000 μNm po dobu 5 min. Toto rozmezí je vhodné pro mléka s nízkou viskozitou. Pro viskóznější krémy je nutné větší rozmezí zvyšování od 0 do 3500 μNm po dobu 5 min. Na počátku při krouticím momentu 0 μNm musí být dosaženo specifického krouticího momentu před tím, než rheometr zaregistruje tok a tento
25 krouticí moment závisí na viskozitě produktu. Tento minimální krouticí moment v okamžiku, kdy začíná tok, je krouticí moment na mezi trvalé kluzu. Pro přeměnu krouticího momentu na mezi kluzu na hodnotu namáhání na mezi kluzu byla pro geometrii paralelní destičky použita následující rovnice:

namáhání = $2(\text{kroucí moment})/3,142 \text{ BR}^3$, kde R je poloměr destičky.

Pro získání hodnoty namáhání v jednotkách Pa musí být kroucí moment v jednotkách N.m a poloměr destičky v metrech.

- 5 Hodnota namáhání na mezi kluzu, která byla určena pro každou emulzi, je uvedena v tabulce níže.

Negativní kontroly i testované vzorky v následujících příkladech byly připraveny následujícím postupem:

- 10 Plastové nádoby se širokým hrdlem Nalgene byly rozděleny na dvě poloviny kouskem lepenky. Do jedné poloviny nádoby byla přidána emulze obsahující alfa-hydroxykyselinu nebo kyselinu askorbovou. Viskozita těchto emulzí i v případě negativních kontrol byla dostatečně vysoká, že emulze zachovávají svůj tvar a netečou do druhé poloviny. Nádobka byla potom umístěna v lednici (-6 °C) na přibližně 20 min,
15 dokud emulze neztuhla do té míry, že udržela svůj tvar i při vyjmutí lepenkové přepážky. Do prázdné poloviny nádoby byla potom přidána druhá emulze.

- Všechny emulze v příkladech byly pufovány kyselinami/bázemi jak je uvedeno v tabulkách. Množství kyselin/bází pro pufování
20 emulze bylo vypočteno použitím titračního testu, který je v oboru chemie známý.

Kritéria titračního testu

- 25 1. Silný pufr může přizpůsobit až 20 % hmotnostních slabého pufru při změně pH nepřesahující jednu jednotku pH.

2. Když se smísí emulze typu voda v oleji a typu olej ve vodě, výsledné pH je rovno požadovanému pH při použití (blízké hodnotě pH silného pufru).

Příklad 1

Byla testována stabilita pH prostředků obsahujících dvě emulze (jedna při pH 4 a druhá při pH 7).

Negativní kontrola (prostředek mimo rámec vynálezu) se skládala ze dvou emulzí typu olej ve vodě: A1 a B1. Každá emulze se skládala z 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních olejové fáze. Negativní kontrolní směs obsahovala složky A1 a B1 (podrobnosti složení jsou uvedeny v tabulce 1) v poměru 1:1 vedle sebe v nádobce s jedním oddílem.

Testovaný vzorek (v rámci vynálezu) se skládal z emulze typu voda v oleji (formulace C1) a emulze typu olej ve vodě (formulace D1). Formulace C1 obsahovala 70 % hmotnostních vodné fáze a 30 % hmotnostních olejové fáze. Formulace D1 obsahovala 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních olejové fáze. Testovaný vzorek obsahoval složky C1 a D1 v poměru 1:1 (podrobnosti složení jsou uvedeny v tabulce 1) vedle sebe v nádobce s jedním oddílem. Při nanesení na kůži, kdy byly emulze C1 a D1 smíseny v poměru 1:1 bylo získáno pH emulze 4.

V tomto příkladu je směs dihydrogenfosforečnanu sodného a hydrogenfosforečnanu sodného použita jako slabý pufr a kyselina glykolová a její sůl jako silný pufr.

Formulace A1, B1, C1 a D1 jsou shrnuty v tabulce 1 dále:

Tabulka 1

Název	Typ emulze	pH	Složky	% hmotn	Namáhání na mezi kluzu (Pa)
A1	O/W	4	báze O/W č 1 70 % kyselina glykolová 29 % hydroxid amonný voda	75 11,43 2,5 do 100 %	103
B1	O/W	7	báze O/W č 1 dihydrogenfosforečnan sodný hydrogenfosforečnan sodný voda	75 1,1 3,3 do 100 %	90
C1	W/O	4	báze W/O č 1 88 % kyselina mléčná 29 % hydroxid amonný voda	30 9,1 2,6 do 100 %	46
D1	O/W	7	stejně jako B1	stejně jako B1	90

* O/W olej ve vodě

** W/O voda v oleji

Tabulka 2

Den	pH testovacího vzorku	pH negativní kontroly
0	7,3	7,0
3	7,3	---
5	---	6,8
7	7,3	---
13	7,3	---
19	7,3	4,6
27	7,2	---
29	---	4,3
35	---	4,2
41	7,3	---
49	---	4,4

Příklad 2

Byla zjišťována stabilita pH prostředků obsahujících dvě emulze
 5 (jedna při pH 4 a druhá při pH 6).

Negativní kontrola (prostředek mimo rámec vynálezu) se
 skládala ze dvou emulzí typu olej ve vodě: A1 a B1. Každá emulze se
 skládala z 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních
 olejové fáze. Prostředek použitý jako negativní kontrola obsahoval
 10 emulze A1 a B1 (podrobnosti složení jsou uvedeny v tabulce 3)
 v poměru 1:1 vedle sebe v nádobce s jediným oddílem.

Testovací vzorek (spadající do rámce vynálezu) se skládal ze
 dvou emulzí: emulze typu voda v oleji (formulace C2) a emulze typu
 olej ve vodě (formulace D2). Formulace C2 obsahovala 70 %

hmotnostních vodné fáze a 30 % hmotnostních olejové fáze. Formulace D2 obsahovala 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních olejové fáze. Testovací vzorek obsahoval poměr 1:1 emulzí C1 a D1 (podrobnosti složení jsou uvedeny v tabulce 3) vedle sebe v nádobce s jediným oddílem. Při nanesení na kůži, kdy byly emulze C2 a D2 smíchány v poměru 1:1 bylo dosaženo hodnoty pH emulze 4. V tomto příkladu se používá jako slabý pufr směs dihydrogenfosforečnanu sodného a hydrogenfosforečnanu sodného a jako silný pufr kyselina glykolová a její sůl.

10

Tabulka 3

Název	Typ emulze	pH	Složky	% hmotn./hmotn.	Namáhání na mezi kluzu
A2	O/W	4	báze O/W č 1 70 % kyselina glykolová 29 % hydroxid amonný voda	75 11,43 2,5 do 100 %	103
B2	O/W	6	báze O/W č 1 dihydrogenfosforečnan sodný hydrogenfosforečnan sodný voda	75 2,44 0,66 do 100 %	90
C2	W/O	4	báze W/Oč 1 88 % kyselina mléčná 39 % hydroxid amonný voda	30 9,1 2,6 do 100 %	46
D2	O/W	6	stejně jako B2	stejně jako B2	90

Byla monitorována změna pH na straně s pH 6 dvojitých nádobek obsahujících negativní kontrolu a testovací vzorek. Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

15

Tabulka 4

Den	pH testovacího vzorku	pH negativní kontroly
0	6,05	6,05
1	6,07	6,06
3	6,15	5,20
7	6,11	4,92
11	6,10	4,48
17	6,14	4,28
37	5,96	4,00

Příklad 3

- 5 Byla měřena stabilita pH prostředků obsahujících dvě emulze (jedna při pH 4 a druhá při pH 10).

Negativní kontrola (prostředek mimo rámec vynálezu) se skládala ze dvou emulzí typu olej ve vodě: A3 a B3. Každá emulze obsahovala 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních olejové fáze. Negativní kontrola obsahovala emulze A3 a B3
10 (podrobnosti o složení jsou uvedeny v tabulce 3) v poměru 1:1, vedle sebe v nádobce s jedním oddílem.

Testovací vzorek (v rámci vynálezu) se skládal ze dvou emulzí: emulze typu voda v oleji (prostředek C3) a emulze typu olej ve vodě
15 (prostředek D3). Formulace C3 obsahovala 70 % hmotnostních vodné fáze a 30 % hmotnostních olejové fáze. Formulace D3 obsahovala 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních olejové fáze. Testovací vzorek obsahoval emulze C3 a D3 v poměru 1:1 (podrobnosti složení jsou uvedeny v tabulce 5) vedle sebe v nádobce

s jediným oddílem. Při nanesení na kůži, kdy byly smíseny emulze C3 a D3 v poměru 1:1 bylo dosaženo hodnoty pH emulze 4.

Tabulka 5

Název	Typ emulze	pH	Složky	% hmotn.	Namáhání na mezi kluzu (Pa)
A3	O/W	4	báze O/W č 1 70 % kyselina glykolová 29 % hydroxid amonný voda	75 11,43 2,5 do 100 %	103
B3	O/W	10	báze O/W č 1 hydrogenuhličitan sodný uhličitan sodný voda	75 0,8 4,3 do 100 %	219
C3	W/O	4	báze W/O č 1 88 % kyselina mléčná 29 % hydroxid amonný voda	30 9,1 2,6 do 100 %	46
D3	O/W	10	stejně jako B3	stejně jako B3	219

5

Tabulka 6

Den	pH testovacího vzorku	pH negativní kontroly
0	9,75	9,75
2	9,72	8,62
6	9,75	8,3
10	9,67	7,93
16	9,66	7,80
36	9,63	7,46

Příklad 4

Byla testována stabilita pH prostředků obsahujících dvě emulze (jedna při pH 7 a druhá při pH 10).

- 5 Negativní kontrola (prostředek mimo rozsah vynálezu) se skládala ze dvou emulzí typu olej ve vodě: A4 a B4. Každá emulze se skládala z 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních olejové fáze. Prostředek negativní kontroly obsahoval emulze A4 a B4 (podrobnosti složení uvedeny v tabulce 3) v poměru 1:1 vedle sebe
10 v nádobce s jedním oddílem.

- Testované vzorky (v rámci vynálezu) se skládaly ze dvou emulzí: emulze typu voda v oleji (formulace C4) a emulze typu olej ve vodě (formulace D4). Formulace C4 obsahovala 70 % hmotnostních vodné fáze a 30 % hmotnostních olejové fáze. Formulace D4 obsahovala
15 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních olejové fáze. Testovací vzorek obsahoval poměr emulzí C4 a D4 1:1 (podrobnosti složení jsou uvedeny v tabulce 7) vedle sebe v nádobce s jedním oddílem. V místě nanesení na kůži, kdy byly emulze C4 a D4 smíseny v poměru 1:1, bylo dosaženo hodnoty pH 7.

- 20 V tomto příkladu je jako silný pufr použit dihydrogenfosforečnan sodný a hydrogenfosforečnan sodný a jako slabý pufr uhličitan/hydrogenuhlíčan.

Tabulka 7

Název	Typ emulze	pH	Složky	% hmotn.	Namáhání na mezi kluzu (Pa)
A4	O/W	10	báze O/W č 1 hydrogenuhličitan sodný uhličitan sodný voda	75 0,8 4,3 do 100 %	219
B4	O/W	7	báze O/W č 1 dihydrogenfosforečnan sodný hydrogenfosforečnan sodný voda	75 1,1 3,3 do 100 %	90
C4	W/O	7	stejně jako B4	stejně jako B4	90
D4	W/W	10	stejně jako A4	stejně jako A4	219

Byla monitorována změna pH na straně s pH 10 nádobek s dvojnásobkem negativní kontroly a testovacího vzorku. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8

Den	pH testovacího vzorku	pH negativní kontroly
0	9,75	9,75
2	9,72	9,66
6	9,73	9,55
10	9,67	9,37
16	9,69	9,28
36	9,68	9,08

Výsledky v tabulkách 2, 4, 6 a 8 ukazují, že molekulární difuze byla v testovacích vzorcích účinně řízena, ale nebylo tomu tak u negativních kontrol, kde docházelo ke zřejmé difuzi. pH testovacích vzorků bylo v podstatě konstantní a pH negativních kontrol značně klesalo. Přítomnost emulze typu voda v oleji podle předkládaného vynálezu je tedy nezbytná pro udržení účinného oddělení pH (pH 4 proti pH 7 v příkladu 1; pH 4 proti pH 6 v příkladu 2; pH 4 proti pH 10 v příkladu 3; a pH 7 proti pH 10 v příkladu 4).

10 Příklad 5

Byla porovnávána stabilita kyseliny askorbové v emulzi typu olej ve vodě při pH 7 se stabilitou ve směsi podle předkládaného vynálezu, kde byla kyselina askorbová solubilizována ve vodné fázi emulze typu voda v oleji při pH 3 s emulzí typu olej ve vodě, která byla v prostředí také přítomna.

Negativní kontrola (formulace A5; podrobnosti uvedeny v tabulce 9) obsahovala 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních olejové fáze.

Testovací vzorek obsahoval kyselinu askorbovou v emulzi typu voda v oleji při pH 3 (formulace C5) s emulzí typu olej ve vodě při pH 7 (formulace D5) v hmotnostním poměru 1:1 vedle sebe v jediné nádobě. Formulace C5 obsahovala 33 % hmotnostních vodné fáze a 67 % hmotnostních olejové fáze. Formulace D5 obsahovala 80 % hmotnostních vodné fáze a 20 % hmotnostních olejové fáze. Když byly obě emulze v prostředí smíseny ve stejných objemech při nanesení na kůži, vznikl produkt s hodnotou pH 7. Při tomto experimentu se používá dihydrogenfosforečnanu sodného a hydrogenfosforečnanu sodného jako silného pufru a kyseliny askorbové a kyseliny citronové a jejich solí jako slabého pufru.

Tabulka 9

Název	Typ emulze	pH	Složky	% hmotn.	Namáhání na mezi kluzu (Pa)
A5	O/W	7	báze O/W č 1 kyselina askorbová* dihydrogenfosforečnan sodný hydrogenfosforečnan sodný voda	75 2,5 1,1 3,3 do 100 %	100
C5	W/O	3	viz tabulka 9A níže	viz tab. 9A níže	50
D5	O/W	7	báze O/W č 1 dihydrogenfosforečnan sodný hydrogenfosforečnan sodný voda	75 1,1 3,3 do 100 %	90

* výrobek firmy J. T. Baker Chemical Co.

Tabulka 9A

Úplný chemický název nebo název CTFA	% účinné látky	Obchodní název	Fáze
Deionizovaná voda	30,0	Voda, DI	voda
Kopolyol cetyldimethiconu	3,0	Abil EM 90	olej
Minerální olej	43,8	Carnation Light Mineral Oil	olej
Mikrokrystalický vosk	20,0	Multiwax W835	olej
Dvojsodná sůl EDTA	0,05	Sequesterene Na ₂	voda
Kyselina askorbová	2,5		voda
Hydrogenfosforečnan sodný	0,273		voda
Kyselina citronová	0,382		voda

Údaje týkající se stability kyseliny askorbové (vyjádřené jako procenta kyseliny askorbové v prostředku) byly měřeny pro negativní kontrolu a pro testovací vzorek.

Metoda HPLC pro stanovení obsahu kyseliny askorbové:

- 5 Kolona: Anion Exclusion (Alltech, P/N 269006)
- Mobilní fáze: 10 mM H₂SO₄
- Průtok: 1,0 ml/min
- Detekce UV, 254 nm
- Objem nástřiku 10 µl

- 10 Rozpuštěním v absolutním ethanolu se připraví zásobní roztok kyseliny askorbové (přibližně 1000 ppm). Zředěním každého alikvotu směsí ethanol/voda v poměru 70/30 se připraví čtyři standardní roztoky (koncentrace 5 až 15 ppm). Před nástřikem se každý roztok filtruje použitím jednorázového filtru s průměrem pórů 0,45 µm.
- 15 Z chromatogramu se získají plochy odpovídající každému standardnímu vrcholu a pomocí RS4 nebo ekvivalentu se vynese standardní křivka.

- Rozpuštěním ve směsi ethanol/voda 70/30 se připraví vzorek (koncentrace 100 až 300 ppm). Vzorek se sonikuje až do úplného
- 20 rozpuštění. Roztok vzorku se filtruje před nástřikem jednorázovým filtrem s průměrem pórů 0,45 µm. Pro minimalizaci rozkladu kyseliny askorbové by měly být roztoky vzorků analyzovány ihned.

Ze standardní křivky je možno vypočíst koncentraci kyseliny askorbové ve vzorku.

- 25 Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10

Den	pH testovacího vzorku	pH negativní kontroly
0	2,5	1,8
7	2,2	1,3
12	2,1	1,0
18	1,9	0,9

Z výsledků uvedených v tabulce 10 je vidět, že ačkoliv oba vzorky byly formulovány s 2,5 % kyseliny askorbové, počáteční analýza (den 0) u negativní kontroly ukázala přítomnost pouze 1,8 % kyseliny askorbové, což ukazuje na degradaci kyseliny askorbové, která probíhala v průběhu doby potřebné pro přípravu produktu. Kyselina askorbová degradovala dále podstatně rychleji v negativní kontrole ve srovnání s testovacím vzorkem. Výsledky v tabulce 10 ukazují důležitost přítomnosti dvou emulzí podle předkládaného vynálezu pro stabilizaci kyseliny askorbové.

Příklad 6

Stabilita retinolu v emulzi typu olej ve vodě obsahující také hydroxykyselinu (pH emulze = 3,6) byla porovnávána se stabilitou retinolu v emulzi typu olej ve vodě při pH 7,0 a také se stabilitou retinolu v emulzi typu olej ve vodě při pH 7,0 při současné přítomnosti emulze typu voda v oleji při pH 3,6 s obsahem hydroxykyseliny.

Negativní kontrola: emulze typu olej ve vodě A6 obsahující 0,15 % retinolu při pH 3,6 (8 % kyseliny glykolové); podrobnosti formulace jsou uvedeny v tabulce 11.

Pozitivní kontrola: emulze typu olej ve vodě B6 obsahující 0,15 % retinolu při pH 7,0; podrobnosti formulace jsou uvedeny v tabulce 11.

5 Testovací vzorek obsahoval emulzi typu olej ve vodě s obsahem 0,15 % retinolu při pH 7,0 (C6) vedle emulze typu voda v oleji obsahující 8 % kyseliny mléčné pH 3,6 (D6) v poměru 1:1. Když byla smísena stejná hmotnostní množství těchto dvou emulzí (jak by se stalo při nanesení výrobku), konečné pH emulze bylo 3,8.

10 Tabulka 11

Název	Typ emulze	pH	Složky	% hmotn.	Namáhání na mezi kluzu (Pa)
A6	O/W	3,6	báze O/W č 1 70% kyselina glykolová 29% hydroxid amonný směs retinolu voda	75 11,43 2,5 0,3 do 100 %	103
B6	O/W	7	báze O/W č 1 dihydrogenfosforečnan sodný hydrogenfosforečnan sodný směs retinolu* voda	75 1,1 3,3 0,3 do 100 %	90
C6	O/W	7	stejně jako B6	stejně jako B6	90
D6	W/O	3,8	báze W/O č 1 88% kyselina mléčná 29% hydroxid amonný voda	30 9,1 2,6 do 100 %	46

* Směs retinolu: retinol 51,3 %, BHA 0,6 %, BH % (firma Roche) 3,1 %, Tween 45 % (Roche)

Stabilita retinolu byla měřena jako funkce času a pro pozitivní kontrolu, negativní kontrolu a testovací vzorek byl vypočten poločas.

Metoda stanovení stability retinolu při skladování

- 5 Testovaný prostředek byl připraven a zabalen do nádoby. Nádobka byla uzavřena víčkem a pro skladování umístěna v sušárně při 41 °C. Studie ukázaly, že oxidace retinolu v prostředcích vyhodnocená pro předkládaný vynález se řídí kinetikou prvního řádu vzhledem ke koncentraci retinolu. Pro stanovení poločasu reakce se
10 tedy vynese přirozený logaritmus koncentrace retinolu ($\ln C$) proti době skladování (t) a získá se přímka se směrnici $-k$, kde k je rychlost oxidace retinolu v převrácených jednotkách času. Poločas retinolu ($t_{1/2}$) ve studovaném systému se potom získá jako poměr $\ln 2/k$.

15 Analýza koncentrace retinolu HPLC

- Všechny vzorky byly analyzovány na obsah retinolu použitím vysokotlaké kapalinové chromatografie (hardware: Waters 600-MS system controller, Waters 717 autosampler, Waters 996 photodiode array detector, software: Millenium 2010). Parametry kolony použité
20 pro analýzu retinolu byly následující:

Kolona: Nucleosil C18 5 μ m (Sigma-Aldrich)

250 x 4,6 mm

Katalogové číslo: Z226181

Mobilní fáze: 47 % (obj/obj) acetonitril

25 45 % (obj/obj) methanol

8 % (obj/obj) methylenchlorid

všechna rozpouštědla v čistotě pro HPLC

Objem nástřiku: 10 μ l

Průtok: 1 ml/min
Doba analýzy: 10 min
Detektor: UV/VISIBLE při 325 nm s fotodiodovým polem
Retenční čas: ca 5 min pro retinol

5

Příprava standardních roztoků

Kdykoliv se vzorky analyzují na obsah retinolu, byla vytvořena standardní křivka. Standardní křivky pro retinol byly připraveny sériovým ředěním retinolové směsi v izopropanolu pro získání
10 standardních roztoků s konečnými koncentracemi 0, 10, 20, 30, 40 a 50 ppm (hmotnostní). Standardní roztoky byly připravovány každý týden čerstvé a byly uchovávány při -21 °C.

Příprava vzorku

15 Pro zajištění úplné extrakce retinolu z emulze byl vzorek zpracován následujícím způsobem: přesně zvážených přibližně 0,5 g vzorku bylo na počátku smíseno s 6 až 7 g vody a bylo důkladně rozmícháno za vytvoření kaše. Potom bylo do kaše přidáno přibližně 10 g isopropanolu a následovalo druhé důkladné rozmíchání. Potom
20 byl vzorek doplněn na konečnou hmotnost isopropanolem. Potom byl vzorek filtrován použitím jednorázové stříkačky opatřené jednorázovým filtrem 0,2 µm. Všechny vzorky byly připraveny paralelně třikrát nebo pětkrát přesným vážením na analytických vahách.

Získané výsledky (vyjádřené jako procenta počáteční
25 koncentrace retinolu) jsou shrnuty v tabulce 12.

Tabulka 12

Den	Pozitivní kontrola	Testovací vzorek	Negativní kontrola
0	100	100	100
5	-	-	92
7	81	91	-
14	67	87	-
19	53	79	-
35	-	-	67
45	-	-	60
56	30	66	50
81	-	-	46
84	15	60	-
168	-	40	-
Poločas (dny)	168	134	69

5 Z výsledků uvedených v tabulce 12 je vidět, že v prostředí podle předkládaného vynálezu (testovací vzorek) byl retinol významně stabilnější než při skladování bez ochrany v prostředí nízkého pH (negativní kontrola). Formulace podle předkládaného vynálezu může tedy být použita pro stabilizaci retinolu (který je citlivý na nízké hodnoty pH) i při současné přítomnosti prostředí s nízkým pH v prostředí.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kosmetický prostředek k péči o kůži, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje alespoň dvě emulze (i) a (ii) ve vzájemném styku, kde 10 až 60 % hmotnostních prostředku tvoří emulze typu voda v oleji, která obsahuje:
- 5
- (a) od 30 do 80 % hmotnostních z emulze typu voda v oleji vodné fáze,
- (b) od 20 do 70 % hmotnostních z emulze typu voda v oleji olejové fáze s viskozitou při 50 °C v rozmezí od 100 do 100 000 mPas a obsahující olej s hodnotou distribučního koeficientu K_s olej/voda pro kyselinu mléčnou v rozmezí od 0 do 0,2; a
- 10
- od 40 do 90 % hmotnostních prostředku tvoří emulze typu olej ve vodě (ii), která obsahuje:
- 15
- (a) od 40 do 99 % hmotnostních z emulze typu olej ve vodě vodné fáze,
- (b) od 1 do 60 % hmotnostních z emulze typu olej ve vodě olejové fáze;
- 20
- kde namáhání na mezi kluzu každé z emulzí (i) a (ii) je při 25 °C v rozmezí od 10 Pa do 1000 Pa; a
- kde každá vodná fáze obsahuje pufr, kterým je určen rozdíl mezi emulzí typu voda v oleji a emulzí typu olej ve vodě alespoň dvou jednotek pH.
- 25
2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e hodnota pH emulze typu voda v oleji je v rozmezí od 3 do 7.

3. Prostředek podle některého z předcházejících nároků,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e hodnota pH jedné
z emulzí je hodnotou pH prostředku při použití a hodnota pH
5 druhé emulze je hodnotou pH nutnou pro stabilitu složky
obsažené v druhé emulzi.
4. Prostředek podle některého z předcházejících nároků,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e emulze typu voda
10 v oleji obsahuje polymerní povrchově aktivní látku.
5. Prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e emulze typu voda v oleji obsahuje alfa-hydroxykyselinu.
- 15 6. Prostředek podle některého z předcházejících nároků,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e emulze typu olej ve
vodě obsahuje retinoid zvolený ze skupiny retinolu a jeho C₂-C₅
retinylových esterů.
- 20 7. Prostředek podle některého z předcházejících nároků,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e emulze typu voda
v oleji obsahuje kyselinu askorbovou.