

3817/94



71727

**Bőr felületi és mély rétegeire egyidejűleg ható készítmény a bőr
öregedésének elhárítására és a készítmény alkalmazása**

L'OREAL, Párizs, Franciaország

A bejelentés napja: 1994. 12. 29.

Elsőbbsége: 1993. 12. 30. (93-15867)

Franciaország

KIVONAT

A találmány tárgya a bőr - beleértve a fejbőrt is - hiányosságainak és bántalmainak kozmetikai vagy bőrgyógyászati kezelésére alkalmas készítmény.

E készítmény jellemző vonása, hogy lipid-vezikulumok egy első diszperziójából - amely vezikulumok a bőr mély rétegeibe hatolni képesek, s amelyek legalább egy hatóanyagként hatóanyagként hidratálószeret, szabad gyök elleni hatóanyagokat, keratolitikus (szaruoldó) hatóanyagokat, protideket, elasztáz és kollagenáz elleni hatóanyagokat, enzimeket és zsírsavszármazékokat tartalmaznak ezen mély rétegek kezelésére - valamint lipid-vezikulumok egy második diszperziójából áll, amely vezikulumok képesek a bőr felületi rétegeibe hatolni, s amelyek legalább egy hatóanyagként keratolitikus hatóanyagokat, feszesítő hatású anyagokat, hidratálószeret, felületi szerkezet-helyreállító hatóanyagokat és szabad gyök elleni hatóanyagokat tartalmaznak ezen felületi rétegek kezelésére.

A készítmény kettős liposzóma típusú (első és második kategóriába tartozó vezikulumok), s ennek útján a bőr felületi rétegeire és mélyebb rétegeire egyidejűleg fejti ki hatását.

Az első diszperzió vezikulumai főként természetes eredetű, hidrogénezett foszfolipidekből, szintetikus foszfolipidekből vagy alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-éterekből, illetve alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-észterekből épülnek fel; míg a második diszperzió vezikulumai főként telítetlen, 16 - 30 szénatomos alifás láncokat tartalmazó ionos foszfolipidekből, alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-éterekből vagy poliol-alkil-észterekből alakulnak ki.

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.

Budapest

A

**Bőr felületi és mély rétegeire egyidejűleg ható készítmény a
bőr öregedésének elhárítására és a készítmény alkalmazása
L'OREAL, Párizs, Franciaország**

Feltalálók:

RIBIER Alain,	Párizs
SIMONNET Jean-Thierry,	Párizs
GIRERD Florence,	Párizs
GAGNABIEN-CABANNE Françoise,	Chatillon
	Franciaország

A bejelentés napja: 1994. 12. 29.

Elsőbbsége: 1993. 12. 30. (93-15867)

Franciaország

A találmány tárgya a bőr - beleértve a fejbőrt is - hiányosságainak és bántalmainak kozmetikai vagy bőrgyógyászati kezelésére alkalmas készítmény. Közelebbről, a találmány a bőr öregedésének elhárítására alkalmazható, legalább egy, olyan hatóanyagot tartalmazó készítményre vonatkozik, ahol a hatóanyagot legalább két, különböző kategóriájú lipid-vezikulumok szállítják.

A találmány tárgya továbbá e készítmény alkalmazása a bőr öregedésének elhárítására, valamint kezelési eljárás a bőr öregedésének elhárítására.

Számos példa ismert a bőr kezelését célzó, olyan kozmetikai vagy bőrgyógyászati készítményekre, amelyek egy vagy több, a bőr kezelésére alkalmas hatóanyagot tartalmaznak, ahol ezek a hatóanyagok lipid-szferulákba (lipid-gömb szemcsékbe) vagy lipid-vezikulumokba (lipid-hólyagrészecskékbe) kapszuláztak (betokoltak). A lipid-szferulákat és vezikulumokat liposzómák néven is nevezik.

A lipid-szferulák és vezikulumok fogalmán olyan részecskéket értünk, amelyek egy vagy több, koncentrikus lamellát tartalmazó membránnal alakulnak ki, s ezek a lamellák egy vizes fázist kapszulázó, amfifil lipidek egy vagy több, bimolekuláris rétegét tartalmazzák. A vizes fázis vízben oldható hatóanyagokat tartalmaz, míg az amfifil lipidek bimolekuláris rétegei lipofil hatóanyagokat tartalmazhatnak.

Az ilyen szferulák átlagos átmérője általában 10 nm és 5000 nm között van.

Számos, e tárgykörrel foglalkozó, publikált közlemény közül megemlíthetjük a 2 408 387 számú francia póttanúsítványt,

amely legalább egy hatóanyagot kapszulázó, ionos vagy nemionos lipid-szferulák vizes diszperzióira alapozott készítményt ismertet. Pontosabban, ez a dokumentum olyan készítményeket közöl, amelyek különböző hatóanyagokat tartalmazó szferulák legalább két diszperziójából állnak kevert rendszer, azaz olyan rendszer előállítására céljából, amelyben egy első kategóriájú hatóanyagot tartalmazó szferulák első diszperziója kombinálva van egy második kategóriájú hatóanyagot tartalmazó szferulák második diszperziójával, s ez lehetővé teszi a hatóanyagok két kategóriájának egyidejű hatását a kezelés időpontjában és esetleg olyan szinergetikus hatás elérését, amely nem jönne létre akkor, ha a kétféle kategóriájú hatóanyag egymást követően, külön-külön fejtené ki hatását.

Olyan kozmetikai és/vagy bőrgyógyászati készítményeket fejlesztettünk ki az öregedés elhárítására (bőr öregedésének elhárítására), amelyek lehetővé teszik két különböző hatóanyag egyidejű hatását, továbbá e hatóanyagok hatásának kifejtését a bőr különböző területein, azaz a bőr felületi rétegein és mély rétegeiben. Ennek következtében e készítmények hatásossága, valamint az alkalmazott, öregedés elleni (öregedésgátló) hatóanyagok egymást kiegészítő (komplementer) és szinergetikus hatása nagyon kifejezett formában fokozódik.

Kidolgoztunk továbbá olyan kozmetikai vagy bőrgyógyászati készítményeket az öregedés elhárítására, amelyek lehetővé teszik, hogy egyugyanazon hatóanyag egyidőben fejtsse ki hatását a bőr felületi rétegein és mély rétegeiben. Így lehetővé válik a bőrbántalom teljesebb, s ennél fogva hatékonyabb kezelése.

A találmány szerinti készítmény egyaránt kedvezően alkalmazható az öregedés megjelenésének elhárítására, a kor meglévő jeleinek - így a ráncoknak - megszüntetésére, valamint a bőr védelmére fénysugárázással szemben.

Ismert, hogy az öregedés folyamata során különböző jelek tűnnek fel, amelyek a bőr öregedésére rendkívül jellemzők, és főként a bőr szerkezetének és funkciójának módosulásában tükröződnek. Ez az öregedési folyamat fiziológiai jellegű, azonban fényhatás is kiváltja; azaz annak tulajdonítható, hogy a bőrt ismételt fényhatás éri, s ennek következtében e fényhatásra a bőr alkotórészeire ható, oxigénezett szabad gyökök képződnek.

A bőr öregedésének fő klinikai jelei különösen a következők: mély ráncok megjelenése, amelyek a korral szaporodnak. Közelebbről, megfigyelhető a bőr "szemcséinek" szétesése, aminek következménye, hogy a mikroszerkezet megújulása kevésbé egyenletes és anizotróp jellegű.

Ezen túlmenően általában az arcbőr színe is megváltozik: halványabbá és sárgábbá válik, ami valószínűleg lényegében a mikrocirkuláció megromlásának tulajdonítható (kevesebb hemoglobin a bőr hajszálereiben). A bőrfelületen számos színezett folt jelenik meg a károsult melanogenezis (melaninképződés) következtében. A bőr egyes területein szétszórtan ingerlődő területek, néha hajszálértágulatok jelentkeznek.

Az öregedésnek egy további klinikai jele a bőr száraz és nyers külleme, amely lényegében egy tekintélyesebb hámlás következménye: a szórt fénysugarak hatására ezek a hámlások az arcbőr némileg szürkés színéhez is hozzájárulnak.

Végül megfigyelhető a bőr rugalmasságának és feszségének a csökkenése, amely - mint a ráncok esetében - legalább részben az irha és felhám atrófiájával, valamint az irha-felhám-réteg szerkezetének ellaposodásával magyarázható.

Így tehát megfigyelhető, hogy a bőr öregedésének klinikai tünetei főként a bőrben szerepet játszó fő biológiai mechanizmusok funkcióvesztéséből erednek.

A találmány szerinti készítmények képesek a már kialakult ráncok kezelésére, a bőr öregedésének megelőzésére és a bőr védelmére a szabad gyökök képződésének gátlása útján.

Jól ismert, hogy a bőr felületi rétegekből, a stratum corneumból (szarurétegből) és mély rétegekből, az élő felhám-ból és irharétegből áll. Egy hatóanyag specifikus eljuttatása a bőr felületi rétegeibe és ezzel egyidőben egyugyanazon vagy egy másik hatóanyag eljuttatása a bőr mély rétegeibe mindeddig nem volt ismeretes.

A jelen találmány tárgya az öregedés elhárítására alkalmas készítmény, amely a bőr felületi rétegein és mély rétegeiben egyidejűleg fejti ki hatását. E készítmény jellemző vonása, hogy lipid-vezikulumoknak egy első diszperziójából - amely vezikulumok képesek a bőr mély rétegeibe hatolni, s amelyek legalább egy hatóanyagként valamilyen hidratálószer, szabad gyökök elleni hatóanyagokat, keratolitikus (szaruoldó) anyagokat, protideket, enzimeket, elasztáz elleni és kollagenáz elleni hatóanyagokat, valamint zsírsavszármazékokat tartalmaznak ezen mély rétegek kezelésére - valamint lipid-vezikulumoknak egy második diszperziójából áll, amely vezikulumok képesek a bőr felületi rétegeibe hatolni, s amelyek legalább egy ható-

anyagként keratolitikus anyagokat, feszesítőszeret, hidratálószeret, a felület szerkezetét visszaállító (helyreállító) hatóanyagokat, valamint szabad gyökök elleni hatóanyagokat tartalmaznak ezen felületi rétegek kezelésére.

A találmány egy különleges megvalósítása szerint a vezikulumok első és második diszperziójában lévő hatóanyag(ok) azonos(ak).

Olyan módszert alkalmaztunk a vezikulumok osztályozására, amely a szakmai gyakorlattal rendelkező egyén számára lehetővé teszi lipid-vezikulumok könnyű kiválasztását, amelyek képesek a hatóanyag szállítására a bőr mély rétegeibe: ezek "mélységi hatású vezikulumok" néven ismertek; valamint olyan lipid-vezikulumok kiválasztását, amelyek a hatóanyagot a bőr felületi rétegeibe juttatására képesek: ezek "felületi hatású vezikulumok" néven ismertek.

Ezt az osztályozást egy vezikulumokba bevitt szonda D diffúziós állandójára alapozzuk. E szonda az (I) képletű ASL [kémiaailag N -(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)- N,N -dimetil- N -(hidroxi-etil)-ammónium-jodid].

Olyan vezikulumok, amelyek esetében a szonda szarurétegbe irányuló diffúziójának D állandója $1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ értéknél nagyobb, képesek a bőr mély rétegeibe hatolni.

Olyan vezikulumok, amelyek esetében a szonda szarurétegbe irányuló diffúziójának D állandója $1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ értéknél kisebb, képesek a hatóanyagot a bőr felületi rétegeibe irányuló eljuttatására.

Az első kategóriába tartozó vezikulumok - az úgynevezett mélységi hatású vezikulumok - szobahőmérsékleten (körülbelül

20 °C-on) általában folyadékállapotban vannak; míg a második kategóriába tartozó vezikulumok - az úgynevezett felületi hatású vezikulumok - szobahőmérsékleten általában gélállapotúak. A vezikulumok állapotának megismerési módszere abban áll, hogy a vezikulum membránját alkotó fő lipid folyadékállapotból lamelláris gélállapotba irányuló átmenetének az átmeneti hőmérsékletét differenciális termoanalízissel (DTA) meghatározzuk.

E vezikulumok más paramétereit azon képességükkel kapcsolatosak, hogy a hatóanyagot a bőr nagyobb vagy kisebb mélységébe juttatják. Ez különösen érvényes a kapszulázás mértékére.

Az ilyen típusú meghatározás általánosan alkalmazott jelzőanyaga a glükóz [részletesebben lásd: "Liposzómák: gyakorlati megközelítés" (angolul), R. R. C. New IRL Press 125-136. old. (1990)].

A kapszulázás (betokolás) mértékét a vezikulumokba kapszulázott glükózoldat μ l-ben mért térfogatában fejezzük ki a membránt alkotó lipidek mg-ban mért tömegegységéhez viszonyítva. A kapszulázás mértékét közvetlenül a szabad glükóz és kapszulázott glükóz elkülönítési lépése után (T_0 időpontban), valamint ezen elkülönítő lépés után 24 órával ($T_{24óra}$ időpontban) állapítjuk meg.

Két ilyen egymást követő meghatározás különbsége mutatja a vezikulumok permeabilitását a kapszulázott glükózra vonatkozóan; erre, mint kapszulázási potenciálra is hivatkozhatunk.

Az első kategóriába tartozó vezikulumok (amelyek a hatóanyagot a bőr mély rétegeibe juttatják) kapszulázási potenciálja

magas a kis méretű, vízben oldható molekulákkal szemben, amelyek célszerűen glükózzal modellezhetők; ez a kapszulázási potenciál legalább 24 órán át megmarad. A vezikulumok második kategóriája (amely a hatóanyagot a bőr felületi rétegeibe szállítja) a glükózt kapszulázott állapotban nem tartja fenn ugyanennyi ideig.

Az első kategóriába tartozó vezikulumokat alkotó fő lipidek (amelyek a hatóanyagot mélyen szabadítják fel) legalább egy, lineáris, telített, 16 - 30 szénatomos lánchosszúságú alifás láncból épülnek fel; ilyenek a hidrogénezett foszfolipidek (növényi eredetűek vagy tojásból származnak), telített, szintetikus foszfolipidek, például a dipalmitoil-foszfatidil-kolin, valamint molekulánként egy, két vagy három, alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-éterek vagy poliol-alkil-észterek. Ezek a lipidek mind önmagukban, mind keverékek formájában alkalmazhatók.

A második kategóriába tartozó vezikulumokat (amelyek a hatóanyagot a felületre juttatják) alkotó fő lipideket főként az ionos lipidek csoportjából választjuk, amilyenek különösen a növényi eredetű vagy tojásból származó, 16-30 szénatomos, telítetlen alifás láncokat tartalmazó foszfolipidek; valamint nemionos lipidek, így a molekulánként egy vagy több alifás láncot, ezek között legalább egy, 16 szénatomosnál rövidebb alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-éterek vagy poliol-alkil-észterek, így a lauril-poligliceril-6-ceto-aril-glikol-éter. Ez utóbbi anyagot részletesen ismerteti a L'Oréal cég által benyújtott FR 92-09603 számú francia szabadalmi bejelentés.

Lehetséges ismert módon legalább egy adalékanyag beépítése a vezikulumok lipidmembránját alkotó lipidfázisba. Ezt az

anyagot az alábbiak közül választjuk: szterinek [fitoszterinek, koleszterin vagy poli(oxi-etilénezett) fitoszterinek]; hosszú szénláncú alkoholok, diolok és triolok (például fitántriol); hosszú szénláncú aminok és azok kvaterner ammóniumszármazékai; zsíralkoholok foszforsav-észterei és azok alkálifémsói (nátrium- vagy káliumsói), például a dicetil-foszfát, nátrium-dicetil-foszfát; alkil-szulfátok (nátrium-cetil-szulfát), koleszterin-szulfát vagy koleszterin-foszfát alkálifémsói; foszfatisav-nátriumsója; valamint lipoaminosavak és sóik, például a nátrium-acil-glutamátok.

Az első kategóriába tartozó vezikulumok (amelyek a hatóanyagot a bőr mély rétegeibe szállítják) példaként említhetjük az alábbi lipidekből (CTFA-nevek) kapott vezikulumokat:

- A/koleszterin/kazein-lipoaminosav, különösen 45/45/10 tömegarányban (ahol A jelentése trigliceril-cetil-éter, amelyet a Chimex cég Chimexane NL néven hoz forgalomba);

- B/koleszterin/dicetil-foszfát, különösen 60/35/5 tömegarányban (ahol B jelentése trigliceril-mono-, di- és tricetil-éter keveréke, amelyet a Chimex cég Chimexane NT néven hoz forgalomba),

- Span 40 (az ICI cég terméke; vagy szorbitán-palmitát)/koleszterin/nátrium-acil-glutamát (amelyet az Ajinomoto cég HS11 néven hoz forgalomba), különösen 47,5/47,5/5 tömegarányban;

- PEG 8-sztearát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát, különösen 47,5/47,5/5 tömegarányban, (ahol PEG 8-sztearát jelentése 8 etilén-oxid-egységet tartalmazó polietilén-glikol

sztearátja, amelyet az Unichema cég PEG 400 sztearát néven hoz forgalomba);

- PEG 8-sztearát/koleszterin/fitántriol/nátrium-acil-glutamát, különösen 47,5/20/27,5/5 tömegarányban;

- hidrogénezett lecitin/poli(oxi-etilénezett)-fitoszterin, amely 5-etilén-oxid-egységet tartalmaz, különösen 60/40 tömegarányban;

- poli(oxi-etilénezett)-metil-glükóz-disztearát, amely 20 etilén-oxid-egységet tartalmaz /koleszterin/nátrium-acil-glutamát, különösen 45/45/10 tömegarányban (a disztearát például az Amerchol cég Glucam E 20 disztearát nevű kereskedelmi terméke);

- A/koleszterin/dicetil-foszfát, különösen 47,5/47,5/5 tömegarányban;

- digliceril-disztearát (például a Nihon-cég Emalex DS G2 nevű kereskedelmi terméke)/ koleszterin/nátrium-acil-glutamát, 45/45/10 tömegarányban;

- szacharóz-mono- és disztearát (például a Grillo cég Grilloten PSE 141 G néven forgalmazott terméke)/koleszterin/nátrium-acil-glutamát, különösen 45/45/10 tömegarányban; valamint

tetragliceril-disztearát (például a Nikkol cég Tetraglyn 3S nevű terméke)/koleszterin/nátrium-acil-glutamát, különösen 45/45/10 tömegarányban.

A második kategóriába tartozó vezikulumok (amelyek a hatóanyagot a bőr felületi rétegeibe juttatják) példáulként említhetjük az alábbi lipidekből előállított vezikulumokat:

- napraforgó-lecitin,
- Natipide II (szójalecitin/etanol/víz 60/20/20 tömegarányban, a Nattermann-cég terméke),
- C (szójalecitin/koleszterin/propilén-glikol 40/30/30 tömegarányú keveréke, amelyet a Nattermann-cég NAT 50 PG néven forgalmaz); valamint
- D/dimirisztin-foszfát, különösen 95/5 tömegarányban (ahol D jelentése lauril-poligliceril-6-ceto-aril-glikol-éter, a Chimex cég Chimexane NS néven forgalmazott terméke).

Az alábbi I. táblázatban feltüntetjük néhány, a fenti lipidek felhasználásával előállított vezikulum esetére az ASL szarurétegbe irányuló D diffúziós állandójának az értékét, valamint a felhám/irha rétegekbe irányuló D diffúziós állandójának az értékét; valamint a glükóz kapszulázásának mértékét és a membránt alkotó fő lipid fázisátmeneti hőmérsékletét. A diffúziós állandót a készítmény összes tömegére vonatkoztatva 0,35 tömeg%-os, kapszulázott ASL koncentráció mellett mértük.

I. táblázat

Hivat- kozási szám	Lipidrendszer	Arányok	Diffúziós koefficiens $D \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ -ben		Glükóz kapszuliázá- sának mértéke $\mu\text{l}/\text{mg}\cdot\text{ban}$		Fázisátme- neti hő- mérséklet $^{\circ}\text{C}$
			Szarurétegben	Felhám/irrhá- ban	T_0	T_{24h}	
1.	1. kategória = mélységi hatású A/koleszterin/kazein- -lipoaminosav	tömeg% (mg) 45/45/10 (67,5/67,5/15)	42	5	7,5	6,8	50
2.	B/koleszterin/dicetil-foszfát	60/35/5 (90/52,5/7,5)	58	2	11,1	11,1	54
3.	Span 40/koleszterin/nátrium- -acil-glutamát	47,5/47,5/5 (71,25/71,25/7,5)	42	2	13,8	13,8	50
4.	PEG 8- -sztearát/koleszterin/nátrium- -acil-glutamát	47,5/47,5/5 (71,25/71,25/7,5)	42	2	14,4	14,4	55

Hivatkozási szám	Lipidrendszer	Arányok	Diffúziós koefficiens D 10 ⁻⁷ cm ² s ⁻¹ -ben		Glükóz kapszulázásnak mértéke μl/mg-ban		Fázisátmeneti hőmérséklet °C
			Szarurétegben	Felhám/irhában	T ₀	T _{24h}	
5.	1. kategória = mélységi hatású PEG 8- -sztearát/koleszterin/fitán- triol/nátrium-acil-glutamát	tömeg% (mg) 47,5/20/27,5/5 (71,25/30/41,25/7,5)	8,3	2,5	4,1	3,0	55
6.	Hidrogénezett lecitin/poli(oxi- -etilénezett) fitoszterin	60/40 (90/60)	8	2	6,0	4,8	80
7.	2. kategória - felületen ható Napraforgó-lecitin	100 (150)	0,3	0,2	1,6	0	<0
8.	Natipide II (szójalecitin/etanol/víz)	20/16/64 (30/24/96)	0,4	0,2	0,4	0	<0
9.	C (szójalecitin/szterin- nek(propilénlikol)	60/20/20 90/30/30	0,25	0,1	1,8	0	<0

Hivatkozási szám	Lipidrendszer	Arányok	Diffúziós koeficiens $D \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ -ben		Glükóz kapszulázásának mértéke $\mu\text{l}/\text{mg}$ -ban		Fázisátmeneti hőmérséklet $^{\circ}\text{C}$
		tömeg% (mg)	Szarurétegben	Felhám/irhában	T_0	T_{24h}	
10.	D/dimirisztin-foszfát	95/5 (142,5/7,5)	0,3	0,2	2,0	0	14

A D diffúziós állandót két módszer kombinálásával mérjük: egyrészt az ASL paramágneses szondát alkalmazzuk, egydimenziós és periódikus elektronparamágneses rezonancia (EPR) módszerével; másrészt EPR kinetikai leképezést végzünk. E két módszer leírása megtalálható a következő helyen: V. Gabrijelcic és munkatársai: "Liposzómák, mint hatóanyagok bőrbe szállító hordozóinak kiértékelése egydimenziós EPR leképezéssel" (angolul) [International J. of Pharmaceutics 62, 75-79 (1990)]; valamint V. Gabrijelcic és munkatársai: "Liposzómákba zárt molekulák bőrbe hatolásának mérése a nitroxid-redukció kinetikai leképezésével" (angolul) [Periodicum Biologorum 93, 245-246 (1991)].

A kapszulázás mértékét úgy mérjük, amint azt a fentebb idézett R.R.C. New dokumentumban közlik; a fázisátmeneti hőmérséklet meghatározását is az ott leírt módon végezzük.

Előnyösen a vezikulumok mindkét kategóriájában egyidejűleg több hatóanyagot alkalmazunk, ha ezeknek az anyagoknak a funkciója azonos és/vagy bőrre gyakorolt hatása mind a felületen, mind a mélyebb rétegekben azonos típusú hatást vált ki; így a felületi hatású és mélységi hatású hatóanyagok egymást kiegészítik (komplementérek).

A mélységi hatású és felületi hatású, a találmányban alkalmazott hatóanyagok a kozmetika vagy bőrgyógyászat területén általánosan alkalmazott hatóanyagok.

A mélységi hatású hatóanyagokat a hidratálószeres, szabadgyök elleni hatóanyagok, keratolitikus (szaruoldó) hatóanyagok, protidek, zsírsavszármazékok, enzimek, elasztáz elleni hatóanyagok és kollagenáz elleni anyagok közül választjuk.

A hidratálószerekre példaként említhető a nátrium-laktát, poliolok és különösen a glicerin, mannit és az aminosavak.

A szabad gyök elleni anyagokra példaként említhetők a foszfonsavszármazékok, etilén-diamin-tetraecetsav és annak sói, így a nátrium-sója, guanozin-szuperoxid-diszmutáz, tokoferol (E vitamin) és származékai (például az acetátja); etoxikvin, laktoferrin, laktoperoxidáz, valamint nitroxid-származékok.

A mélységi hatású keratolitikus hatóanyagokra példaként említhetők a gyümölcsből származó α -hidroxi-savak, így a glikolsav, tejsav, citromsav, mandulasav és keverékeik; továbbá szalicilsavszármazékok, így az 5-(n-oktanoil)-szalicilsav vagy az 5-(n-dodekanoil)-szalicilsav; valamint a retinol (A vitamin) és származékai.

A protidek közül említhetők például a peptidszármazékok és proteinek (búzából vagy szójából eredő termékek) és azok hidrolizátumai. A zsírsavszármazékokra példaként említhetők a többszörösen telítetlen foszfolipidek, közöttük a polipból eredő, esszenciális zsírsav-foszfolipidek.

Az elasztáz elleni hatóanyagok közül megemlíthetjük a hüvelyesek magvaiból származó peptideket, például a Laboratoires Sérobiologiques (Nancy) cég által Parelstyl néven forgalmazott termékeket. Kollagenáz elleni hatóanyagok közül a metalloproteáz enzimet gátló hatóanyagok, például az etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) és a cisztein említésre méltók.

Mély hatású anyagokként alkalmazható enzimek különösen a DNS-t helyreállító enzimek.

A felületi hatású hatóanyagokat a keratolitikus hatóanyagok, feszesítő hatóanyagok, hidratálószer, a felület szerkezetét helyreállító hatóanyagok és a szabad gyök elleni hatóanyagok közül választjuk.

Felületen ható, szaruoldó (keratolitikus) hatóanyagok közül az α -hidroxisavakat, például a tejsavat, szalicilsavat és az 5-(n-oktanoil)-szalicilsavat említhetjük.

A feszesítő hatású anyagok közül a proteín-hidrolizátumokat (például szójafehérjéből származó hidrolizátumokat), például a Silab cég Tensine néven forgalmazott termékét említhetjük.

A felület szerkezetét helyreállító anyagok közül szójaból vagy kollagénből eredő peptidkivonatokat említhetünk, ilyen például a Coletica cég Noptigone II néven forgalmazott termék.

A felületen ható hidratálószer, ugyanazokat alkalmazhatjuk, amelyeket a mélységi hatású hatóanyagok során említettünk.

Szabad gyök elleni hatóanyagokként a tokoferol (E vitamin) és származékai (acetátja), szuperoxid-diszmutázok, etoxikvin, guanozin, laktoperoxidáz, glutation-peroxidáz, valamint szabad gyök elleni növényi kivonatok említhetők, így a búzacsíra vizes kivonata, amelyet a Silab cég Detoxiline néven hoz forgalomba.

A felületi hatású hatóanyagok és mélységi hatású hatóanyagok a készítmény összes tömegére vonatkoztatva 0,02 - 10 tömeg%-os mennyiségben lehetnek jelen. Továbbá, a vezikulumok mindkét kategóriája egyéb kozmetikai hatóanyagokat, például nyomelemeket, cukrokat tartalmazhat.

A találmány szerinti készítmények valamennyi olyan gyógyszerformává alakíthatók, amelyeket általánosan helyileg (topikusan) alkalmaznak, ilyenek például: vizes gélek, emulziók, lemosószeresek, kenőcsök, szérumok, különösen a vezikulumok útján diszpergált olajcseppecskék, amelyeket például a FR-A-2 405 921 és FR-A-2 490 504 számú francia szabadalmakban ismertetnek.

Amint ismeretes, és közlik a fentebb idézett francia szabadalmakban, a vezikulumokon kívül a találmány szerinti készítményekben növényi, ásványi, szilikontartalmú vagy szintetikus olaj (amely valamilyen vizes fázisban diszpergálva van), továbbá hidrofil segédanyagok, így például gélesítőszeresek, tartósítószeresek, opacifikáló szeresek, antioxidánsok, valamint lipofil segédanyagok, így illóolajok és illatanyagok, pigmentek, töltőanyagok is találhatóak. Így például polietilényöngyöket alkalmazhatunk tisztító hatás (dörzsölés) elérésére. A diszpergált olaj a készítmény összes tömegére vonatkoztatva 2 - 40 tömeg% mennyiségű lehet; míg a segédanyagok az összes tömeg 0,1 - 10 tömeg%-át képviselhetik.

A találmány további tárgya a fentebb meghatározott készítmény alkalmazása öregedés elhárítására szánt kenőcs előállítására, valamint eljárás az öregedés elhárítására, ami abban áll, hogy a találmány szerinti készítményt a bőrre felvisszük.

A találmány további jellemző vonásai és előnyei világosan kitűnnek az alábbi leírásból, amelyet szemléltetés céljából, azonban korlátozás szándéka nélkül közlünk.

A) ASL-t tartalmazó lipid-vezikulumok előállítása

A vezikulumok falát alkotó lipideket kimérjük és 10 ml metanolban oldjuk. A metanos oldatot 50 ml-es, csiszolattal ellátott gömblombikba visszük át, amelyet forgóbepárló készülékre helyezünk és tartalmát 30 °C-on tartjuk termosztát segítségével. A bepárlást addig folytatjuk, míg a lombik falán száraz lipidfilm le nem rakódik.

Ezután a lombikba 3 ml 0,01 mólos, vizes ASL-oldatot adunk és a keveréket kézzel körülbelül 10 percig rázzuk: az I. táblázat 7-10. számú vezikulumainak esetében szobahőmérsékleten (20 °C), míg az I. táblázat 1.-6. számú vezikulumainak esetén 50 °C hőmérsékleten. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át egyensúlyba jutni hagyjuk, majd a diszperziót dializáló zsákba helyezzük, 500 ml desztillált vízzel érintkezésbe hozzuk. A dialízis éjszakán át végbemegy, másnap a vizet cseréljük és a dialízist még 4 órán át folytatjuk.

Ekkor 0,3 mm vastagságú pamutfonalat mártunk a vezikulum-diszperzióba és malac füléből kivágott bőrmetszettel érintkeztetjük, amelyet előzőleg egy élelmiszerellátó vágóhídról frissen szereztünk be.

A fülmintát vízzel öblítjük és 1 mm vastagságú, 5 mm széles, 10 mm hosszúságú szeletekre vágva kezelőcellába helyezük. Az ASL bőr irányában végbemenő diffúzióját a bőrminta vételét követő 24 órában mérjük.

B) Kozmetikai készítmény előállítása

1. Az első kategóriájú (mély rétegekben diffundáló) vezikulumok előállítása

A (mélységi hatású) vezikulumokat a különböző, választott membránkomponensek (lásd az I. táblázatot) kofuziójára általánosan alkalmazott módszer segítségével állítjuk elő. A legalacsonyabb (T_m) olvadáspontú membránkomponenst megolvasztjuk, hozzáadjuk a többi membránkomponenst, valamint a hatóanyagokat is, majd az elegyet mérsékelt keveréssel homogenizáljuk, végül részlegesen hidratáljuk, miközben a fentebb definiált T_m olvadáspont-hőmérsékleten tartjuk.

Az így kapott pasztához legalább egy, első, mélységi kezelésre alkalmas hatóanyag vizes oldatát adjuk. Az elegyet turbinával 90 percig keverjük teljes hidratálás céljából, miközben hőmérsékletét T_m értéken tartjuk. Ezt követően egy vagy több további mélységi kezelésre alkalmas hatóanyagot adunk a reakcióelegyhez, homogenizáljuk, és az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre (20 °C-ra) csökkentjük.

2. Második kategóriájú (felületen diffundáló) vezikulumok előállítása

A felületi hatású vezikulumok membránjának kialakítására szánt komponensek választott keverékébe (lásd az I. táblázatot) szobahőmérsékleten (20 °C-on), egyszerű keverés közben visszük be a felületi kezelésre alkalmas egy (vagy néhány) második hatóanyag vizes oldatát. Így a felületen ható, a második, felületi hatású hatóanyagot kapszulázó (betokoló) vezikulumokat kapunk.

3. "Kettős liposzóma" típusú készítmény előállítása

A készítmény zsíros fázisát (az olajokat) a mélységi hatású vezikulumokat tartalmazó közeghez adjuk majd szobahőmérsékleten keveréssel diszpergáljuk. Az így kapott reakcióelegyet összekeverjük a felületen ható vezikulumokat tartalmazó eleggyel, majd adott esetben adalékanyagokat (adjuvánsokat), például tartósítószereket, gélesítőszert - amelyek szükség esetén bázissal, például trietanol-aminnal vagy nátrium-hidroxiddal közömbösíthetők - valamint illatanyagokat adhatunk hozzá.

Az így kapott termék lágy, egyenletes, fehér krém, amely kozmetikai és/vagy bőrgyógyászati területen a választott hatóanyag jellegétől (felületen hatók és mélységi hatásúak) függően alkalmazható.

Alább jellemző példákat írunk le a találmány szerinti kozmetikai készítményekre.

1. példa

Ráncosodás elleni, kettős liposzóma típusú krém

- "A" preparátum: mélységi hatású liposzómák komponensei:

PEG 8-sztearát/koleszterin/nátrium-acil-	
-glutamát 47,5/47,5/5 tömegarányban	11,26 g
Tokoferol-acetát	1,00 g
Glicerin	5,63 g
Szójaprotein-hidrolizátum (hatóanyag)	0,37 g
Etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó	
(komplexbépző szer)	0,19 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz

- "B" preparátum: felületi hatású liposzómák komponensei:

Natipide II (A Natterman cég terméke)	33,33 g
Glicerín (hatóanyag)	33,33 g
Természetes eredetű, tengeri kollagén (hatóanyag)	8,33 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz

- Kettős liposzóma készítmény komponensei:

A preparátum	26,65 g
B preparátum	9,00 g
Növényi olaj	16,40 g
Illékony szilikonolaj	4,00 g
Retinil-palmitát	0,60 g
Illatanyag	0,40 g
Citromsav	0,02 g
Vinilidén-klorid kopolimerből álló mikrogömbök	0,20 g
Tartósítószer	1,18 g
Karboxi-vinil polimer (gélesítőszer)	0,50 g
Nátrium-hidroxid	0,15 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz

2. példa

Szabad gyök elleni, kettős liposzóma típusú krém

- "A" preparátum: mélységi hatású liposzómák komponensei:

PEG-8 sztearát/koleszterin/nátrium-acil- -glutamát 47,5/47,5/5 tömegarányban	10,33 g
α-Tokoferol	1,00 g
Glicerín	13,77 g

Guanozin	0,30 g
Etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó	
(hatóanyag)	0,17 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz
- "B" preparátum: felületi hatású liposzómák komponensei:	
Natipide II (a Nattermann cég terméke)	35,29 g
Búzacsíra vizes kivonata (hatóanyag) (a Silab	
cég Detoxiline néven forgalmazott terméke)	5,88 g
Glicerin	35,30 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz
- Kettős liposzóma készítmény komponensei:	
A preparátum	29,05 g
B preparátum	8,50 g
Növényi olaj	20,50 g
Illékony szilikonolaj	3,50 g
Illatanyagok	0,40 g
Citromsav	0,02 g
Tartósítószer	1,18 g
Karboxi-vinil polimer (gélesítőszer)	0,50 g
Nátrium-hidroxid	0,15 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz

3. példa

Öregedés elleni, kettős liposzóma típusú krém

- "A" preparátum: mélységi hatású liposzómák komponensei:

PEG 8-sztearát/koleszterin/nátrium-acil-	11,52 g
-glutamát 47,5/47,5/5 tömegarányban	
Glicerin	5,76 g

Etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó (kelátképző szer)	0,19 g
Gyümölcsből eredő α -hidroxi-savak keveréke (tejsav/glikolsav/citromsav 35/15/8 tömegará- nyú keveréke)	1,92 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz
- "B" preparátum: felületi hatású liposzómák komponensei:	
Natipide II (a Nattermann cég terméke)	35,29 g
Tejsav (hatóanyag)	5,00 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz
- Kettős liposzóma készítmény komponensei:	
A preparátum	26,05 g
B preparátum	8,50 g
Növényi olaj	17,00 g
Illékony szilikonolaj	4,00 g
Illatanyagok	0,40 g
Tartósítószer	1,18 g
Karboxi-vinil polimer (gélesítőszer)	0,50 g
Nátrium-hidroxid	0,15 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz

4. példa

Öregedés elleni, kettős liposzóma típusú krém

- "A" preparátum: mélységi hatású liposzómák komponensei:

PEG 8-sztearát/koleszterin/nátrium-acil- -glutamát 47,5/47,5/5 tömegarányban	11,26 g
Tokoferol-acetát	0,37 g
5-(n-Oktanoil)-szalicilsav (hatóanyag)	0,37 g

Glicerin	5,63 g
Etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó	0,19 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz
- "B" preparátum: felületi hatású liposzómák komponensei:	
Natipide II (a Nattermann cég terméke)	36,58 g
Szalicilsav (hatóanyag)	2,44 g
Glicerin	36,60 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz
- Kettős liposzóma készítmény komponensei:	
A preparátum	26,65 g
B preparátum	8,20 g
Növényi olaj	17,00 g
Illékony szilikonolaj	4,00 g
Illatanyagok	0,40 g
Citromsav	0,02 g
Tartósítószer	1,70 g
Karboxi-vinil polimer (gélesítőszer)	0,50 g
Nátrium-hidroxid	0,15 g
Ásványmentesített víz, amennyi szükséges	100 g-hoz

Szabadalmi igénypontok

1. Öregedés elhárítására, a bőr felületi rétegeire és mély rétegeire egyidejűleg ható készítmény, amely lipid-vezikulumok egy első diszperzióját - amely vezikulumok a bőr mély rétegeibe behatolni képesek, és amelyek legalább egy hatóanyagként hidratálószeret, szabad gyök elleni hatóanyagokat, keratolitikus (szaruoldó) hatóanyagokat, protideket, elasztáz elleni és kollagenáz elleni hatóanyagokat, enzimeket és zsírsavszármazékokat tartalmaznak ezen mély rétegek kezelésére - valamint lipid-vezikulumok egy második diszperzióját tartalmazza, amely vezikulumok képesek a bőr felületi rétegeibe hatolni, s amelyek legalább egy hatóanyagként keratolitikus hatóanyagokat, feszesítő hatású anyagokat, hidratálószeret, felületi szerkezet-helyreállító hatóanyagokat és szabad gyök elleni hatóanyagokat tartalmaznak ezen felületi rétegek kezelésére.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az első diszperzióban lévő vezikulumok az ASL [kémiaailag N-(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)-N,N-dimetil-N-(hidroxi-etil)-ammónium-jodid] stratum corneum (szaruréteg) irányában végbemenő diffúzióját $1,10^{-7} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ -nél nagyobb értékkel biztosítják, míg a második diszperzióban lévő vezikulumok az ASL stratum corneum irányában végbemenő diffúzióját $1,10^{-7} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ -nél kisebb értékkel teszik lehetővé.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai szobahőmérsékleten folyékonyak, míg a

második diszperzió vezikulumai szobahőmérsékleten gél-állapotúak.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai által a glükóz kapszulázása legalább 24 órán át biztosított, míg a második diszperzió vezikulumai által a glükóz kapszulázása 24 óránál rövidebb ideig biztosított.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai legalább egy, lineáris, telített, 16-30 szénatomos alifás láncból álló lipidből vannak kialakítva.

6. Az 1.-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai a természetes eredetű, hidrogénezett foszfolipidek, telített, szintetikus foszfolipidek, legalább egy, lineáris, alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-éterek, vagy legalább egy, alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-észterek vagy ezek keverékei közül választott, legalább egy lipidből vannak kialakítva.

7. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai a

(trigliceril-cetil-éter/koleszterin/kazein-lipoaminosav),

[(trigliceril-mono-, di- és tricetil-éter keveréke)/koleszterin/dicetil-foszfát],

(trigliceril-cetil-éter/koleszterin/dicetil-foszfát),

(szorbitán-palmitát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát),

(PEG 8-sztearát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát),

(digliceril-disztearát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát),

(szacharóz-mono- és disztearát)/koleszterin/nátrium-acil-glutamát,

(PEG 8-sztearát/koleszterin/fitántriol/nátrium-acil-glutamát),

[poli(oxi-etilénezett)metil-glükóz-disztearát, amely 20 mól etilén-oxid-egységet tartalmaz/koleszterin/nátrium-acil-glutamát],

(hidrogénezett lecitin/(poli(oxi-etilénezett fitoszterin), vagy (tetragliceril-trisztearát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát) közül választott, legalább egy lipidből vannak kialakítva.

8. Az 1.-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a második diszperzió vezikulumai telítetlen, 16 - 30 szénatomos, alifás láncokat tartalmazó, természetes eredetű, ionos foszfolipidekből, molekulánként egy vagy több, alifás láncot tartalmazó, közöttük legalább egy, 16 szénatomosnál rövidebb alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-éterekből vagy poliol-alkil-észterekből vagy azok keverékeiből, mint lipidekből vannak kialakítva.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a második diszperzió vezikulumai a

napraforgó-lecitin,

szójalecitin/etanol/víz,

szójalecitin/koleszterin/propilénglikol vagy

lauril-poligliceril-6-ceto-aril-glikol-lauril-éter/dimirisztil-foszfát

közül választott, legalább egyik lipidből vannak kialakítva.

10. Az 1.-9. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió hatóanyagának és a második diszperziójának funkciója (szerepe) és/vagy hatástípusa azonos.

11. Az 1.-10. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első és második diszperzió hatóanyag(ai) azonos(ak).

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió a glicerin, foszfonsavszármazékok, etilén-diamin-tetraecetsav és sói, α -hidroxi-savak és azok sói, szalicilsavszármazékok, peptidszármazékok, protein-hidrolizátumok, többszörösen telítetlen foszfolipidek, 5-(n-oktanoil)-szalicilsav, tokoferol és származékai, retinol és származékai, szuperoxid-diszmutázok, guanozin, laktoperoxidáz és laktoferrin közül választott hatóanyagot tartalmaz.

13. Az 1.-12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a második diszperzió a szalicilsav és származékai, 5-(n-oktanoil)-szalicilsav, α -hidroxi-savak, protein-hidrolizátumok, kollagénszármazékok, glicerin, tokoferol és származékai, szuperoxid-diszmutázok, etoxikvin, guanozin és laktoperoxidáz közül választott hatóanyagot tartalmaz.

14. Az 1.-13. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely kiegészítőleg egy vizes fázisban diszpergált olajos fázist is tartalmaz.

15. Az 1.-14. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely kiegészítőleg hidrofil vagy lipofil segédanyagokat (adjuvánsokat) is tartalmaz.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti készítmény alkalmazása öregedés kezelésére szánt kenőcs előállítására.

17. Eljárás öregedés kezelésére, azzal jellemezve, hogy a bőrre egy 1.-15. igénypontok bármelyike szerinti készítményt viszünk fel (alkalmazunk).

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**

Szemző Györgyné
szabadalmi ügyvivő h

rajzi nélkül⁹
h