P02 1958

ZÉTÉTELI
LDÁNY

A2

Ultraibolya sugárzást elnyelõ és/vagy visszaverõ hatású anyagot tartalmazó kompozíció egészségkárosító UV-sugárzás elleni védelemre és a természetes bõrgát erõsítésére

Kivonat

A találmány tárgya ultraibolya sugárzás ellen védõ kompozíció, amely 5 μm alatti méretű (a fő populáció átlagos szemcseméretе), szilárd, polimorf, kristályos vagy részlegesen kristályos lipid részecskéket tartalmaz, adott esetben szilárd belsõ fázisként (lipid fázis) ami egy cseppfolyós halmazállapotú külsõ fázisban van diszpergálva, és az a lényege, hogy a szilárd polimorf részecskék a kalorimetriás mérés (DSC = diiferenciál scanning kalorimetria) felfűtési fázisában 20 C°-nál endoterm csúccsal rendelkeznek.

A találmány tárgya továbbá szilárd halmazállapotú, polimorf, kristályos vagy részlegesen kristályos lipid részecskék, és a találmány szerinti kompozíció felhasználása UV-sugárzást elnyelõ és/vagy visszaverõ ágensként, bõrre vagy nyálkahártyára, hajra és fejbõrre történõ alkalmazás céljára, az egészséget károsító ultraibolya-sugárzás elleni védekezésre, és a bõr természetes védekezõ erejének fokozására.

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A2

Ultraibolya sugárzást elnyelõ és/vagy visszaverõ hatású anyagot tartalmazó kompozíció egészségkárosító UV-sugárzás elleni védelemre és a természetes bõrgát erõsítésére

A találmány tárgya polimorf lipid részecskéket tartalmazó szilárd anyag, amely ultraibolya UV-sugarakat elnyelõ és/vagy visszaverõ hatással rendelkezik, és bõrre, nyálkahártyára, fejbõrre vagy hajra alkalmazva védõ hatást fejt ki az egészséget károsító UV-sugarakkal szemben, és erõsíti a bõr természetes védekezését.

Az ózonlyuk növekedése és az ózonréteg világszerte észlelt vékonyodása, valamint a bõr ebbõl eredõ egyre növekvõ expozíciója a károsító UV-sugaraknak egyre inkább szükségessé teszi olyan hatóanyagok kifejlesztését, amelyek védik a bõrt az UV-sugaraktól, azaz gyengítik, vagy ideális esetben teljesen blokkolják (megakadályozzák a bõrbe történõ behatolást) az ultraibolya sugárzást. Az UV-sugarak egészséget károsító hatása többek között a bõrrák (melanoma) megjelenésében mutatkozik meg. Az UV-sugár terhelés megnövekedése a bõrre az utóbbi idõben nagy mértékben megnövelte a különféle bõrrák-fajták elõfordulását. Míg néhány rákfajta megjelenési gyakorisága csökken, a bõr melanomája egyike lett a leggyakoribb ráktípusoknak, ami a megnövekedett ultraibolya sugárzás terhelés eredménye. A rosszindulatú melanomák új esetei 5 évenként megduplázódnak (E. Wolf, Angst vor der Sonne, (Félelem a napozástól) Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). A nap sugárzásának intenzíven és nagymértékben kitett országok lakossága fokozott mértékben érintett, pl. Dél-Chile, Új-Zéland és Ausztrália a felettük kialakult ózonlyuk hatása miatt. Ausztráliában például a rosszindulatú melanoma elõfordulása ötször gyakoribb, mint Közép-Európában (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

96159-2900 KK

A találmány háttere

Az ultraibolya sugárzás elleni hagyományos védekezési mód olyan molekulák (u.n. UV-blokkolók) beépítése krémekbe vagy testápolókba, amelyek elnyelik az UV-sugarakat, és ezeket viszik fel a bőrre a nap elleni védekezés céljából. Ezek a készítmények általában órákig fent is maradnak a bőrön (N.J. Lowe, Photoprotection (Fényvédelem), Dermatológiai szemináriumok, 9. kötet, 1, 78-83, 1990). Az "UV-blokkoló" kifejezés szigorúan véve félrevezető, mivel az UV-sugárzást ezek a termékek általában nem képesek teljesen blokkolni, csak hatásukat képesek a felhasznált anyagok koncentrációjától és kémiai természetétől függő mértékben többé vagy kevésbé gyengíteni.

A molekuláris UV-blokkolók egyik hátránya, hogy a krémekbe bevitt gyógyszerekhez hasonlóan, bediffundálnak a bőrbe. Ez a gyógyszerek esetében kívánatos is, de nem így az UV-blokkolók esetében, mivel ezeknek nem kívánt mellékhatásai is lehetnek.

Az UV-sugárzást blokkoló anyagok mellékhatásai például a fényérzékenyítés, ami fényallergia és fototoxicitás formájában jelenhet meg, valamint a kialakuló bőr irritáció. Érzékeny személyeknél egy jelenlévő idegen anyag, ami gyakran lehet a helyi kémiai UV-szűrő, az UV-sugárzás hatására aktiválódik, és ez az aktivált forma váltja ki ezt a reakciót (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Néhány anyagosztály (pl. a szalicilidek) esetében a bőr irritáció olyan erős lehet, hogy ezek nem is alkalmazhatók a bőrre. Ez eredményezte azt az igényt, hogy minimalizáljuk a bőrbe történő behatolást (E. Mariani, C. Neuhoff, A. Bergagna, F. Bonina, M. Giacchi, G. De Guidi, A. Velardita: Synthesis, in vitro percutaneous absorption and phototoxicity of new benzylidene derivatives of 1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo (2,2,2) octan-6-6-one, as potential UV sunscreens (Az UV-blokkolóként felhasználható új benzilidén-származékok szintézise, valamint bőrön keresztüli felszívódása és fototoxicitása), Int. J. Pharm., 161,65-73). A hordozóban való jó oldhatóság (pl. a krém vagy a testápoló olajos fázisában oldódó molekuláris UV-blokkolók) esetében azonban ezek nagyon könnyen behatolhatnak a bőrbe (U. Hagedorn-Leweke, B.C. Lippold, Accumulation of sunscreens and other compounds in

keratinuous substrates (Fényszűrõk és más vegyületek felhalmozódása a keratin-jellegű szubsztrátumokban), Eur. J. Pharm. Biopharm., 46, 215-221). A molekuláris UV-blokkolók behatolása a bõrbe tehát megoldatlan probléma. Ezért nõ az igény arra, hogy fizikailag ható fény-szűrõket alkalmazzunk, amelyek nem hatolnak be a bõrbe (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

További problémát jelent, hogy az UV-blokkolók toxikológiai kipróbálása a kozmetikai elõírásoknak megfelelõen történik, amelyek kevésbé szigorúak, mint a gyógyszer-vizsgálatok. Az UV-blokkolók az UV-sugárzás hatására elbomolhatnak, s ennek következtében olyan reaktív bomlástermékek is keletkezhetnek, amelyek toxikológiailag problémát jelentenek, különösen ha képesek behatolni a bõrbe. Néhány UV-blokkoló anyagról ismert, hogy specifikusan kötõdnek a bõr keratin-komponenséhez, és így csak nagyon nehezen moshatók le (U. Hagedorn-Leweke, B.C. Lippold, Accumulation of sunscreens and other compounds in keratinuous substrates, Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 215-221). A toxicitás minimalizálására az ideális napkrém napozás után egyszerű lemosással eltávolítható kell legyen.

A behatolás - és ezzel együtt a mellékhatások - különösen akkor figyelhetők meg nagyobb mértékben, ha az UV-blokkoló anyag a krémek és testápolók *olaj-a vízben* emulziójának (O/W) vizes fázisában oldódik. Ilyenkor a bõrrel közvetlenül érintkezõ fázis (a vizes fázis) nagy koncentrációban tartalmazza az UV-blokkoló anyagot, ezért a vizes fázis és a bõr között magas a koncentráció gradiens, ami a diffuzióra vonatkozó Fick I. törvénye szerint kedvezõen hat a bõrbe történõ behatolásra. Ez olyan hatás, amelyet a gyógyszeripar szelektíven elõnyére tud felhasználni a bõrön át ható terápiás utak kiaknázásában, de ami nem kívánatos, és minimalizálandó, az UV-blokkoló anyagok esetében.

A bõrbe történõ behatolás minimalizálásának egyik megközelítése a vízben kevéssé oldódó, lipofil UV-blokkolók használata. Ezek a krémeknek illetve testápolóknak olaj fázisában oldódnak. A vizes fázis ilyenkor sokkal kisebb koncentrációban tartalmazza az UV-blokkolót. Ha az UV-blokkoló kedvezõ kémiai szerkezetű, akkor a kisebb koncentráció-gradiens következtében kisebb lesz a behatolás mértéke is, de teljesen nem szűnik meg. A víz-fázisból a bõrbe bediffundált

UV-blokkoló további UV-blokkoló bediffundálásával pótlódik az olajos fázisból a vizes fázisba, aminek eredményeképpen az anyag Nernst-féle megoszlási hányadosának megfelelõ mértékben a vízfázisban bekövetkezik az újra-megoszlás.

A molekuláris UV-blokkolók mellékhatásának elkerülésére azt a megközelítést is használják, hogy szemcsés UV-blokkolót használnak. Példa erre a széles körben használt szervetlen titán-dioxid (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light (Fényvédõvel való védekezés az UVB, UVA és kék fénnyel szemben), British J. of Dermatology 124, 258-263, 1991). Az volt az alapvetõ elképzelés, hogy a részecskék, méretüknél fogva, nem diffundálnak be a bõrbe, s így nem okoznak mellékhatást. Napozás után a részecskék egyszerű mosakodással (pl. zuhanyozással) eltávolíthatók a bõrről.

A szemcsés UV-blokkolók, amilyenek pl. a mikropigmentek (ilyen a titán-dioxid is) kozmetikai hátránya azonnal szembetűnõ magas fényvédõ hatású készítményekben. A festék szükséges magas koncentrációja miatt fehérítõ hatás következik be (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Fényvédelem szempontjából különösen hatásosnak mutatkoztak a titán-dioxid nagyon apró szemcséi (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an *in vivo* and *in vitro* comparison (Fényvédõvel való védekezés az UVB, UVA és kék fénnyel szemben; *in vivo* és *in vitro* összehasonlítás), British J. of Dermatology 124, 258-263, 1991), olyan körülmények között, amikor kozmetikumokban egészen 25%-os koncentrációig alkalmazták õket. Bõrrel való kölcsönhatást és mellékhatásokat is találtak azonban titán-dioxid részecskék esetében is (R. G. van der Molen et al., Efficacy of micronized titanium dioxide-containing compounds in protection against UVB-induced immunosuppression in humans *in vivo* (Mikroméretű titán-dioxidot tartalmazó anyagok hatékonysága az UVB-sugárzás által gerjesztett immunszuppresszió elleni védelemben, *in vivo*), J. Photochemistry and Photobiology 44, 2, 143-150, 1998), és a továbbiakban nem zárható ki, hogy a titán-dioxid apró szemcséi mégis be tudnak hatolni a bõrbe (R.G. van der Molen , Tape stripping of human stratum corneum yields cell layers that originate from various depths because of furrows in the skin (Különbözõ mélységekbõl származó, szalaggal lehúzott emberi bõr szaruréteg mennyisége a bõr barázdáiból), Archives of Dermatological Res., 289, 9,

514-518, 1997). Kimutatták például, hogy a titán-dioxid képes fotokatalizálni szabad gyökök kialakulását (W.G. Wamer, Oxidative damage to nucleic acids photosensitized by titanium dioxide (Titán-dioxid által fényérzékenyített nuklein-savak oxidatív károsodása), Free Radical Biology and Medicine 23, 6, 851-858, 1997), amelyek hatása mind a bõrben, mind a bõrõn kritikus lehet, valamint veszélyt jelenthet a tárolás alatt is.

Összegezve tehát megállapíthatjuk, hogy a sokkal nagyobb sugárterhelést és az egyre nagyobb volumenű felhasználást figyelembe véve, szükség van egy mind hatásosabb, mind pedig toxikológiailag megfelelõbb sugárvédõ anyagra, különösen a bõr érzékenyebb területeinek védelmére.

A találmány leírása

A találmány tárgya a káros UV-sugárzás elleni, a bõrrel barátságosabb anyag, amely kiküszöböli a fent leírt hátrányokat, és elsõsorban nagy mértékben csökkenti az UV-blokkoló újra-megoszlását a diszperziós fázisból (pl. a testápoló olaj-cseppjeibõl) a külsõ (diszpergált) fázisba.

A találmány szerint ezen cél elérése érdekében az eddig szokásosan használt folyékony lipidet, amelybõl a molekulák könnyen kidiffundálnak, szilárd lipiddel és/vagy polimerrel helyettesítjük. Ezek az anyagok szilárd, polimorf, kristályos vagy részben kristályos, 100 μm alatti szemcseméretű lipid és/vagy polimer szemcsék (a szemcseméret a zöm átlagos mérete), amelyekre az jellemzõ, hogy a differenciál scanning kaloriméterben (DSC) történõ felmelegítési fázisban 20 C° felett egy endoterm csúccsal rendelkeznek. Az UV-blokkolót a kívánalmaknak megfelelõen a szilárd lipid- és/vagy polimer-részecskékbe vihetjük be. Az így elõállított fényvédõ anyagok már nem emulziók, hanem technikai szempontból nézve szuszpenziót alkotnak.

A "polimorf" kifejezés a molekulának arra a sajátosságára utal, hogy különbözõ módosulatokban létezhet. A polimorf formák lehetnek kristályosak (teljesen kristályos, pl. β-, βi módosulatok) vagy folyadék-kristályosak (pl. az α-módosulat). Ha több különbözõ módosulat létezik (kristályos és folyadék-kristályos), akkor a találmány szerinti részecskéknek részlegesen kristályos formája is létezhet. Ha csak kristályos módosulatok vannak jelen, akkor a részecskék is kristályosak. Ha a találmány szerinti

részecskékben vannak kristályos módosulatú területek és folyadék-kristályos módosulatú területek, akkor a részecske teljes egészében részlegesen kristályos.

A megadott szemcseméretek a fõ populáció (zöm) átlagos méretét jelentik. Kis részecskék esetében az átlagos átmérõt foton korrelációs spektroszkópiával (PCS, méréstartománya 3 nm és 3 μm között), vagy lézer diffraktometriával (LD) határozzuk meg. A 3 μm-nél nagyobb részecskék átlagos átmérõjét lézer diffraktometriával mérjük. Ha másként nem specifikáljuk, ez az 50% LD átmérõ.

A következõkben az egyszerűség kedvéért a találmányt olyan változatok alapján írjuk le, amelyek (a) lipideket tartalmaznak. A találmány szerint ide tartoznak azonban azok a változatok is, amelyek (b) polimereket, vagy (c) lipideket és polimereket tartalmaznak. Így a magyarázatok ezekre az alternatív változatokra is vonatkoznak.

Az UV-blokkoló hatás vizsgálata közben meglepõ módon azt találtuk, hogy összehasonlítva az emulziókkal, ezekben a lipid részecskék már az UV-blokkoló bevitele elõtt is bírnak ultraibolya sugárzást blokkoló hatással (1- 3 példák). Ez a jelenség tehát lehetõséget kínál a toxikológiailag elõnytelen, molekuláris UV-blokkolók kihagyására a kompozíciókból.

A szilárd lipid részecskék UV-blokkoló hatása koncentrációjuk növekedésével csökken, így a kívánt fényvédõ hatás beállítható a részecske koncentrációjával (4. példa).

Az UV-blokkoló hatás a részecske-méretnek is függvénye. A lipid nano-méretű részecskék hatékonyabbnak bizonyultak a szuszpenzió azonos lipid-koncentrációja mellett, mint a 4,6 μm-es méretű mikro-részecskék (5. példa). Ezt a különbözõ méretű polimer részecskékkel végzett teszt-vizsgálatok is megerõsítették. Legerõsebb UV-blokkoló hatást a kb. 500-1000 nm-es részecskék mutattak; a nagyon kicsi nano-részecskék (60 nm) és a nagyobb mikro-részecskék kevésbé voltak aktívak (7. példa).

Az adatok azt mutatják, hogy elvben polimer részecskék is használhatók UV-blokkolóként, a lipidekhez hasonló módon. Azonban ezeknek az a hátránya, hogy az olcsó polimerek, pl. a polisztirol, poli-metakrilátok, poli-karbonátok, poli-amidok vagy

poli-uretánok nem, vagy csak nagyon lassan degradálódnak (bomlanak le), és ezért erõsen szennyezik a környezetet, ha nagy mennyiségben használják õket fényvédõkben. A biológiailag lebomló polimerek, például a poli-hidroxi-butirsav, a poli-hidroxi-valeriánsav vagy a poli-laktidok az elõbbiekkel összehasonlítva jóval drágábbak, ami korlátozza használhatóságukat a viszonylag olcsó napvédõ kozmetikumokban.

Az UV-blokkoló hatással rendelkezõ polimer részecskék kémiailag egymástól nagyon különbözõ polimerekbõl készíthetõk. A legalkalmasabb polimerek azonban mégis azok, amelyek szobahõmérsékleten (20 C°) szilárd halmazállapotúak, például a poli-stirol, poli-akrilátok, poli-metakrilátok, poli-karbonátok, poli-amidok, poli-uretánok, a poli-hidroxi-butirsav (PHB), a poli-hidroxi-valeriánsav (PHV), cellulózok és cellulóz származékok, különösen a cellulóz-hidrátok, poli-laktidok (PLA-k), poli-glikolidok (PPGA-k) és ezek kopolimerjei (PLA-k/GA-k), önmagukban, vagy keverékben. Lipidek és polimerek keveréke is használható.

A lipid részecskék azonban ökológiailag sokkal elõnyösebbek, fõleg ha megújúló nyersanyagból (pl. növényi olajok) készülnek; ezen kívül gazdaságossági szempontból is a leginkább költség-hatékonyak.

A lipid részecskék szuszpenziója közvetlenül is alkalmazható a bõrre; ha azonban erre igény van, zselésítõ ágenst is lehet hozzáadni a viszkozitás növelésére. Alternatív megoldásként a részecskék bevihetõk krémbe vagy testápolóba is. A részecskék ezekben fizikailag stabilisak és nem oldódnak az olajos fázisban (6. példa).

Egy felületre történõ szétterítésük után a lipid részecskék egyenletes réteget alkotnak, ami fontos követelmény a hatásos UV-blokkolás szempontjából (8. példa). Nem keletkezik lyukacsos, porózus, film, amitõl féltünk, hanem zárt réteg alakul ki (18. példa). Ez a lipid-film erõsíti a természetes bõrgát védõ hatását, különösen akkor, ha a stratum corneumon (bõr szarurétege) már károsodott természetes lipid film van jelen.

UV-blokkolókat is bevihetünk a lipid részecskékbe, hogy ezzel növeljük az ultraibolya sugárzás káros hatása elleni védelmet (11. és 12. példa). Meglepõ módon azt találtuk, hogy a lipid részecskék és az UV-blokkoló hatása nem pusztán összeadódik, hanem szinergetikus hatású is lehet (17. példa).

Mivel a napsugár hatásának történõ expozíció a bõr számára stresszt jelenthet, tanácsos lehet bõrvédõ anyagokat, például retinol palmitátot, vagy antioxidánsokat, pl. tokoferolt is bevinni a lipid részecskékbe. A két aktív hatóanyag-csoport egyidejűleg dolgozható fel.

A találmány szerinti lipid részecskék arra is alkalmasak, hogy minimalizálják a kölcsönhatásokat a bõr és a szervetlen vagy szerves festékek között. Hasonlóan a molekuláris UV-blokkolókhoz, a festékek (pigmentes vagy részecske-tartalmú UV-blokkolók) be vannak zárva a szilárd lipid mátrixba. Ez a bezárási folyamat problémamentesen végrehajtható az alsó nanométeres régióba (pl. 200 nm-es részecskék) esõ részecskék esetében, mivel sok pigment szemcsemérete igen kicsi (kb. 10-40 nm a magnézium réteg-szilikátokban, pl. az Aerosilben, és 15-20 nm a titán-dioxid esetében) (15. és 16. példa).

Ugyancsak van lehetõség a molekuláris UV-blokkolók és szemcsés UV-blokkolók (pigmentek) kombinációjának bevitelére, valamint egyidejűleg bõrvédõ aktív anyagok és antioxidánsok beépítésére is, vagy a szilárd lipid mátrixba, vagy a lipid-részecske diszperzió külsõ fázisába.

A találmány szerinti lipid-részecske diszperzió elõállítható emulgeátorok hozzáadása nélkül is, ami fontos a Mallorca akné (szõrtűszõgyulladás, pörsenés) elkerülése szempontjából. Ezt az aknét nem maga az UVA sugárzás okozza, hanem ennek kölcsönhatása a kozmetikumokban lévõ emulgeátorokkal (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Ezek a kompozíciók használhatók még a fejbõrre és a hajra is (pl. vékony haj alatti leégés elkerülésére, a nap hajat kifakító hatásának megelõzésére). Különösen alkalmasak a negatív töltésű hajhoz való tapadás növelésére, ugyanis a lipid részecskék megfelelõ felületaktív anyagok felhasználásával elõállíthatók pozitív töltéssel is.

Az ultraibolya sugárzást elnyelõ anyagok elfogadottsága megnövelhetõ természetes, szintetikus vagy fél-szintetikus illatanyagok bevitelével a lipid részecskékbe, ilyenek lehetnek parfümök, illó-olajok vagy feromonok.

Parfűmökre példaként szolgálhatnak az Allure, Coco, Egoiste, Chanel 5, 19, 22 a Chanel cégtől, Miss Dior, Dune, Diorissimo vagy Fahrenheit a Dior-tól, Roma, Laura, Venezia a Laura Biagotti-tól, L'air du temps a Nina Ricci-től, Chalimar a Guerlain-től, Tresor a Lancome-tól, Gio az Armani-tól, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity a Calvin Klein-től, Berlin, Joop, Rococo, All about EVE, What about Adam, Nightflight a Joop-tól, KL, Lagerfeld, Jako a Karl Lagerfeld-től, Extreme a Bulgari-tól.

Illó-olajokra példák lehetnek a citrom-olaj, rózsa-olaj, levendula-olaj, bergamot-olaj, balzsamos menta-olaj, szegfűszeg-olaj, fahéj-olaj, narancs-olaj, jázmin-olaj, rozmaring-olaj, ánizs-olaj, menta-olaj, szantálfa-olaj,ylang-ylang olaj, vagy ezek izolált alkotórészei, például az 1,8-cineol, a mentol, a terpinol-hidrát, a limonén, az α-pinén vagy az eugenol.

A feromonokra különlegesen jelentős példák a humán feromonok, például az androsztenon vagy az androszterol.

Az illatanyagok beépíthetők a lipid részecskékbe egyedileg is, vagy kombinálva például UV-blokkolókkal, például molekuláris és szemcsés UV-blokkolókkal.

Hogy az UV-elnyelő anyagokat rovarokkal fertőzött területeken is jól lehessen használni (pl. moszkítók az indiai partokon), a lipid részecskékbe beépíthetők rovarokat riasztó anyagok is. Ilyen riasztó anyagok lehetnek természetes anyagok, például a citrus-félék olaja, az eukaliptusz-olaj, és a kámfor; vagy szintetikus anyagok, mint az N,N-dietil-toluamid (DEET), a dibutil-ftalát, a dimetil-ftalát, a 2-etil-1,3-hexándiol. A riasztó anyagok beépíthetők a lipid részecskékbe önmagukban, vagy illatanyagokkal és/vagy molekuláris vagy szemcsés UV-blokkolókkal kombinálva.

A találmányt részletesebben a következőkben a mellékelt, 1-18 ábrákon bemutatott diagramok és példák alapján mutatjuk be.

Az 1-5 és 7-17 ábrákon a hullámhossz [nm] szerepel az abszcisszán, és az abszorpció értékei az ordinátán.

1. ábra Vizes diszperziók spektrofotometriás felvétele (1. példa) Cetil-palmitát - Tego Care; (2) Miglyol - Tego Care; (3) Cetil-palmitát; (4) Tego Care

2. ábra Vizes diszperziók spektrofotometriás felvétele (2. példa) Sztearil-alkohol - Tween 80; (2) Miglyol - Tween 80; (3) Sztearil-alkohol; (4) Tween 80

3. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (3. példa)Cetil-palmitát - Tego Care; (2) Migliol - Tego Care;

4. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (4. példa)10%-os cetil-palmitát; (2) 20%-os cetil-palmitát; (3) 30%-os cetil-palmitát; 40%-os cetil-palmitát

5. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (5. példa) Nano-részecskék (d50% = 138 nm); (2) mikro-részecskék (d50% =4,6 μm)

6. ábra Cetil-palmitát SLN diszperzió termogramja (fent) összehasonlítva az olaj/víz diszperzióban tartalmazottal (középen) (standardizálva az SLN diszperzió arányában), valamint az SLN nélküli tiszta olaj/víz krém (lent)

7. ábra Poli-stirol részecskékből készült film spektrofotometriás felvétele (7. példa)

60 nm; (2) 100 nm; (3) 528 nm; (4) 949 nm; (5) 3000 nm

8. ábra A lipid filmek egyenletességét tesztelő spektrofotometriás felvételek (8. példa)

(1) - (6) : a küvetta különböző helyzetei a tartóban

9. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (9. példa)

Cetil-palmitát - Tego Care - Eusolex 4360 ; (2) cetil-palmitát - Tego Care

10. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (10. példa)

10%-os Eusolex 4360; (2) 5% Eusolex 3460; (3) 1%-os Eusolex 4360

11. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (11. példa)

Cetil-palmitát - Tego Care - Eusolex 3460; (2) Miglyol - Tego Care - Eusolex 3460

12. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (12. példa)

Mikrométeres méretű részecskék Eusolex 4360-nal (d50% = 12μm); (2) mikrométeres részecskék (d50% = 4,6 μm); (3) nanométeres részecskék Eusolex 4360-nal (d50% = 138 nm)

13. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (13. példa)

Cetil-palmitát - Tego Care - Eusolex 4360 - A vitamin-palmitát;(2) cetil-palmitát - Tego Care - Eusolex 4360

14. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (14. példa)

Cetil-palmitát - Tego Care - Eusolex 4360 - E vitamin; (2) cetil-palmitát - Tego Care - Eusolex 4360

15. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (15. példa)

Cetil-palmitát - Tego Care; (2) cetil-palmitát - Tego Care - Aerosil 200

16. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (16. példa)

Cetil-palmitát - Tego Care - Eusolex 4360;(2) cetil-palmitát - Tego Care - Eusolex 4360 - Aerosil 200

17. ábra Lipid filmek spektrofotometriás felvétele (17. példa)

Cetil-palmitát - Tego Care (önabszorpciós lipid részecskék); A cetil-palmitát számított abszorpciója- Tego Care - Eusolex 4360 -lipid részecskék Cetil-palmitát gyakorlatban mért abszorpciója - Tego Care - Eusolex 4360 - lipid részecskék (szinergizmus)

18. ábra Zárt lipid film elektronmikroszkópos felvétele a 18. példából

A találmány részletes leírása

A találmány szerint azt találtuk, hogy az UV-sugárzás elleni védelemre felhasználhatók szilárd lipid részecskék olyan szuszpenziói, amelyekben a szuszpenzió a lipid részecskéket egy külsõ fázisban (pl. vízben) szuszpendálva tartalmazza, és amelyek 20 C°-ig szilárd mátrixot alkotnak. A lipid részecskékre jellemzõ, hogy ellentétben az *olaj/víz* emulziókkal, a differenciál scanning kaloriméterben (DSC) történõ felfûtés során 20 C° feletti olvadási csúcsot tartalmaznak. A lipid részecskék

lehetnek kristályosak, de csak részben kristályosak is (pl. ha egy bizonyos arányban a lipid α-módosulatából is jelen van benne).

Az anyag ultraibolya-blokkoló hatását a lipid részecskékből álló diszperzió UV-elnyelésének mérésével vizsgáltuk, ultraibolya tartományban működő spektrofotométer segítségével. A kritérium a lipid részecskékből álló diszperzió csökkent UV-áteresztése volt a 280 nm feletti (UV C), a 280-315 nm közötti (UV B) és a 315-400 nm (UV A) hullámhossz tartományokban. Az UV-blokkoló hatás további ellenőrzésére és számszerűsítésére meghatároztuk a részecske-film áteresztésének csökkenését a Transpore ™ szalaggal való standard teszt segítségével (B.L. Diffey, P.M. Farr. Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light : an *in vivo* and *in vitro* comparison, British J. Dermatology 124, 258-263, 1991). A részecskékből úgy készítettünk filmet, hogy a részecske-diszperziót szétterítettük egy Transpore ™ szalagon, és levegőn megszárítottuk. Az így kialakult filmet ezután ráragasztottuk egy kvarc küvetta egyik oldalára, és a spektrofotométer segítségével meghatároztuk a film UV-áteresztését. A mérés megfelelő referenciákkal szemben történt, pl. azonos lipid-tartalmú *olaj/víz* emulzióval szemben, valamint az emulzió olaj fázisába bevitt UV-blokkolókkal szemben.

A lipid részecskék előállítása a lipid diszpergálásával vagy lecsapásával történik, általában a gyógyszerészeti és gyártástechnológiai szakkönyvekben leírt módszerekkel. A diszpergálás esetében a durván diszperz lipid részecskéket tovább diszpergáljuk, és a szemcseméretet mechanikai folyamatokban csökkentjük. A lipidek lehetnek aggregált szilárd állapotban (pl. mozsárban őrölt állapotban), vagy aggregált folyadék formában (pl. olvadt lipidek keverőben történő emulgeálása után). A lipid részecskékből álló diszperzió előállítására először csökkenthetjük a lipidek szemcseméretét, és azután diszpergálhatjuk őket a külső (pl. vizes) fázisban, vagy a méretet a külső fázisban közvetlenül is csökkenthetjük. Ha a lipid szemcseméretét diszpergálás előtt csökkentjük a külső fázisban, akkor használhatunk pl. gáz-sugaras őrlést, forgó- és állórészből álló kolloid malomban vagy mozsár-malomban végrehajtott aprítást.

A lipid diszpergálása a külső fázisban történhet vagy szilárd halmazállapotban (hideg diszpergálás), vagy folyadék halmazállapotban (forró diszpergálás). A hideg

diszpergálás esetében a porrá tört lipidet egy vizes felületaktív anyag oldatában (elõ-diszperzió) diszpergáljuk, majd ezután dolgozzuk fel tovább egy megfelelõ berendezésben. A forró diszpergálásnál a lipidet megolvasztjuk, és beleöntjük az ugyanerre a hõmérsékletre felmelegített külsõ fázisba, és ezután ebben diszpergáljuk (elõ-emulzió). Az így kapott nyers emulziót azután egy további diszpergáló berendezésben tovább feldolgozzuk. A diszperzitás kívánt mértékétõl, a lipid fázis koncentrációjától és a lipid aggregáltságának mértékétõl függõen diszpergáló rendszerként használható: pl. a dugattyú-köz típusú homogenizátor nagynyomású változata (APV Gaulin Systeme, French Press, Avestin), sugár-áram homogenizátorok (pl. Microfluidizer), forgó- és állórészes rendszerek (Ultra-Turrax, Silverson-Homogenizers), ultrahanggal ellátott fürdõ, ultrahang csõ, egyéb ultrahangot hasznosító homogenizátorok, mikro- és makro-dimenziójú statikus keverõk (pl. Sulzer, Switzerland), valamint mikrokeverõk (statikus mikrokeverõk az IMM GmbH-tól, Mainz).

A lipid részecskék lecsapással történõ elõállításánál a lipidet feloldjuk egy oldószerben, majd az oldatot összekeverjük egy lipidet nem oldó anyaggal. Ilyenkor az oldhatóság csökkenése következtében lipid részecskék csapódnak ki. Más módszer szerint mikroemulzió az olvadt lipidbõl is elõállítható. A magasabb hõmérsékleten kapott mikroemulziót megtörik, aminek eredményeként makroemulzióvá alakul, amely lehüléskor szilárd lipid részecskéket képez. A mikroemulzió megtörése elérhetõ egyszerű lehűtéssel, vagy víz hozzáadásával a mikroemulzióhoz. Más módszer szerint a mikroemulzió beleönthetõ vízbe, elõnyösen hideg vízbe is.

A lipid részecskékbõl álló diszperzióban kapott szemcseméret több paraméter függvénye, ilyen paraméterek pl.:

- a részecske-csökkentõ eljárás típusa;
- a felületaktív anyag koncentrációja;
- a lipid koncentrációja; és
- a hõmérséklet.

A kis-kapacitású eljárások, pl. mozsár használatakor általában a kb. 50-100 μm szemcseméret-tartományba esõ részecskék képzõdnek. Kis felületaktív anyag és nagy

lipid koncentrációk mellett, nagysebességű keverõkkel elõállíthatók néhány μm-tõl 10-20 μm-ig terjedõ átlagos átmérõjű részecskék. Nagy felületaktív anyag koncentráció, és egyidejűleg alacsony lipid-koncentráció alkalmazása esetében nanométeres tartományba esõ részecskék is elõállíthatók. A kb. 50 nm-ig terjedõ szemcseméretű, szuperfinom diszperziók általában nagynyomású homogenizáló eljárásokkal érhetõk el.

Lipid részecskéket tartalmazó diszperziók elõállítására sokféle különbözõ lipid használható fel. Ezek lehetnek mind kémiailag azonos lipidet tartalmazó, mind lipidek keverékeibõl álló diszperziók. A találmány szerint alkalmas lipidekre az jellemzõ, hogy a diszperzióban vagy kristályos halmazállapotban (pl. β-, βi-módosulat), vagy folyadékkristályos (α-módosulat) állapotban vannak jelen. Az ilyen kristályos és folyadékkristályos módosulatú néhány lipid keveréke is lehet jelen. A használt lipid-keverékekben folyékony lipidek (pl. olajok, lipofil szénhidrogének, lipofil szerves folyadékok, pl. oleil alkohol) ugyancsak hozzáadhatók a szilárd lipidekhez (pl. gliceridek, lipofil szénhidrogének, pl. kemény paraffin) (ezek az un. "lipid-keverékek").

Diszpergált fázisként például a következõ lipidek használhatók, vagy önmagukban, vagy keverékben: természetes vagy szintetikus trigliceridek vagy ezek keverékei; monogliceridek és digliceridek önmagukban vagy egymással való keverékben, ill. pl. trigiceridekkel, ön-emulgeáló módosított lipidekkel, természetes vagy szintetikus gyantákkal, zsíralkoholokkal, ideértve ezek étereit és észtereit is, valamint lipid peptidek formájában, vagy mindezek bármilyen keverékében. Különösen alkalmasak a szintetikus monogliceridek, digliceridek és trigliceridek önálló anyagként, vagy keverékük formájában (pl. kemény zsír, Imwitor 900), trigliceridek (pl. glicerin-trilaureát, glicerin-mirisztát, glicerin-palmitát, glicerin-sztearát és a glicerin-behenát), és gyanták, pl. cetil-palmitát és a fehér gyanta (DAB), valamint a szénhidrogének, pl. a kemény paraffin.

Lipid-keverékek elõállításához a szobahõmérsékleten (20 C°) cseppfolyós lipidekhez a következõk adhatók hozzá: közepes hosszúságú szénláncú trigliceridek (MCT-k), pl. Miglyol (pl. Miglyol 812, Miglyol 810, Miglyol 840), hosszú szénláncú trigliceridek (LCT-k), pl. izopropil-mirisztát, növényi olajok, pl. avokadó-olaj, lenmag-olaj, pórsáfrány-olaj, mogyoró-olaj, jojoba-olaj, kókusz-olaj, lenmag-olaj, dió-olaj, oliva-

olaj, pálmamag-olaj, szezám-olaj, búzacsíra-olaj, állati olajok, pl. tõkehalmáj-olaj, lepényhalmáj-olaj, pataolaj, önmagukban, vagy keverékben.

A belsõ vagy lipid fázis aránya a diszperzióban 0,1-80% (súly/súly vagy tömeg/tömeg), és elõnyösen az 1-40% közti tartományban van, a diszperzió teljes tömegére vonatkoztatva. Ha stabilis diszperzió elõállítása érdekében kívánatos vagy szükséges diszperziót stabilizáló adalék, pl. emulgeátorok hozzáadása, ezeket vagy tiszta anyagok formájában (pl. tiszta felületaktív anyagok), vagy keverékek formájában (kevert emulgeátorok, komplex emulgeátorok, mint amilyen pl. a Lanette ®N) adhatjuk hozzá a diszperzióhoz a részecskék stabilizálásának érdekében. Az ilyen adalékok mennyisége a diszperzióban a diszperzió teljes tömegére vonatkoztatva a 0,01-30t%-os tartományba esik, elõnyösen a 0,5-20% tartományban van.

A lipid részecskéket tartalmazó diszperzió fizikai stabilizálására, vagy a lipid részecskék felületének szelektív módosítására a diszperziók készítésében általánosan ismert felületaktív anyagok, stabilizátorok és polimerek használhatók. Erre példák:

1 *sztérikusan stabilizáló anyagok*, pl. poloxamerek és poloxaminok (poli-oxi-etilén és poli-oxi-propilén blokk polimerek), etoxilált szorbitán-zsírsav észterek, különösen poli-szorbátok (pl. Polysorbat 80 vagy Tween 80), etoxilált mono- és digliceridek, etoxilált lipidek, etoxilált zsíralkoholok vagy zsírsavak,cukrok vagy cukor-alkoholok zsírsavakkal vagy zsíralkoholokkal alkotott észterei vagy éterei (pl. szacharóz-sztearát, szacharóz-disztearát, szacharóz-laureát, szacharóz-oktanoát, szacharóz-palmitát, szacharóz-mirisztát).

2. *töltött ionos stabilizátorok,* például diacetil-foszfátok, foszfatidil-glicerin, különbözõ eredetű lecitinek (pl. tojás-lecitin vagy szója-lecitin), kémiailag módosított lecitinek (pl. hidrogénezett lecitinek), foszfo-lipidek és szfingo- lipidek, lecitinek és foszfo-lipidek keveréke; szterinek (pl. koleszterin és koleszterin-származékok, mint pl. a sztigmaszterin); telített és telítetlen zsírsavak; epesavak sói, pl. nátrium-cholát, nátrium-glikocholát, nátrium- taurocholát, nátrium-dezoxikűcholát vagy ezek keveréke; aminosavak vagy antiflokkulánsok mint pl. a nátrium-citrát, nátrium-pirofoszfát, nátrium-szorbát; amfoter ionos felületaktív anyagok, mint pl. a (3-[(3-cholamido-propil)-dimetil-ammonium]-2-hidroxi-1-propán szulfonát (CHAPSO), a (3-[(3-

cholamido-propil)-dimetil-ammonium]-1-propán szulfonát (CHAPS) és az n-dodecil--N,N-dimetil-3-ammonium-1-propán szulfonát; kationos felületaktív anyagok, különösen konzerválószerként használatos vegyületek, mint pl. a benzil-dimetil-hexadecil-ammonium klorid, metil-benzetónium klorid, banzalkónium klorid, cetil-pridinium klorid.

3. *viszkozitást növelõ anyagok,* pl. cellulóz-éterek és cellulóz-észterek (pl. metil-cellulóz, hidroxi-etil-cellulóz, hidroxi-propil-cellulóz, nátrium karboxi-metil-llulóz); poli-vinil származékok, mint pl. a poli-vinil alkohol, poli-vinil pirrolidon, poli-vinil acetát; alginátok, poli-akrilátok (pl. Carbopol), xantánok és pektinek.

Ha szükséges, vagy úgy kívánjuk, a töltéssel rendelkezõ stabilizátorokat a diszperzió teljes tömegére számítva kb. 0,01-20 t% közötti mennyiségben, elõnyösen 0,05-10 t%-ban, is bevihetjük a lipid részecske diszperzióba.

Ha szükséges, vagy úgy kívánjuk, a viszkozitást növelõ anyagot is bevihetjük hasonló koncentrációban a készítménybe, a diszperzió teljes tömegére számítva elõnyösen 0,01-20 t%-ban, speciális esetekben 0,1-10 t%-ban, elõnyösen 0,05-5 t%-ban.

Külsõ fázisként (diszpergáló közegként, folytonos fázisként) használhatók: víz, vízzel elegyedõ vizes oldatok ill. folyadékok, valamint glicerin vagy poli-etilén glikolok és olajos folyadékok, pl. miglyolok (közepes szénláncú trigliceridek) és egyéb olajok (ricinus-olaj, mogyoró-olaj, szójabab-olaj, gyapotmag-olaj, repcemag-olaj, lenmag-olaj, oliva-olaj, napraforgó-olaj, pórsáfrány-olaj). Elvben bármely olyan cseppfolyós halmazállapotú anyag használható, ami nem oldja, vagy nem kezdi oldani a lipid részecskéket.

Felületaktív anyagtól mentes lipid részecske diszperziók elõállítására a lipid fázist egy vagy több viszkozitást növelõ anyagot önmagában vagy keverékben tartalmazó vizes oldatban diszpergáljuk, amely tartalmazhat még cukrot, cukor alkoholokat, különösen glukózt, mannózt, trehalózt, mannitolt, szorbitolt és másokat. Lehetséges továbbá viszkozitást növelõ anyagok keverékét is használni, vagy ezek keverékét cukrokkal vagy cukor alkoholokkal, vagy egy további kombinációban töltéssel bíró stabilizátorokkal vagy antiflokkulánsokkal együtt.

Szűk szemcseméret-eloszlás intervallumba eső részecskék előállítására és a részecskék aggregálódásának minimalizálására használhatunk további adalékokat. Ilyen adalékok lehetnek olyan anyagok, amelyek eltolják a pH-értéket (pl. növelik a zeta-potenciált, befolyásolják a felületaktív anyag szerkezetét, valamint a disszociáció mértékét), vagy más mechanizmusok hatására, pl. a víz szerkezetének módosításával (pl. elektrolitek hozzáadásával), megnövelik a lipid részecske diszperzió stabilitását, vagy esetleg a stabilizáló felületaktív anyag rétegének befolyásolásával (pl. lecitin esetében glukóz hozzáadásával).

A lipid részecskék feltöltése UV-blokkoló anyagokkal, pl. tokoferollal és bőrápoló anyagokkal (pl. retinol és származékai, karbamid), amelyeket itt "aktív komponensek"-nek nevezünk, különféle módokon történhet. Ezek bevihetők vagy egyedileg, vagy egymással kombinálva is. Az aktív komponens(ek)-t oldhatóvá tesszük (pl. felületaktív anyagokkal vagy ciklo-dextrinekkel), majd feloldjuk a lipid részecskékben, vagy pedig diszpergáljuk bennük. Adszorbeáltathatjuk is őket a lipid részecskék felületén. A részecske-mátrix szilárd halmazállapota következtében vizes aktív komponens oldatok formájában hidrofil aktív komponensek is bevihetők a lipid fázisba. A bevitelt követően és a lipid diszpergálása után a vizes diszperziós közegben egy *víz/zsír/víz* rendszert kapunk, azaz *víz a zsírban a vízben* típusút. A szilárd, aggregált halmazállapot következtében a lipid mag jobban befogadja a vizes aktív komponens oldatot, mint ahogyan ez a *víz/olaj/víz* rendszerben lehetséges.

Az aktív komponens bevitele különböző módszerekkel történhet. Példaként a következőket idézzük;

1. Az aktív komponens feloldása a belső (pl. olvadt) fázisban.

2. Az aktív komponens feloldása olyan oldószerben, amely elegyedik a belső fázissal, és ennek az aktív komponenst tartalmazó oldatnak hozzáadása a belső fázishoz.

3.Az aktív komponens diszpergálása a belső fázisban (pl. egy szilárd anyag, pl. titán-dioxid diszpergálása, vagy szelektív kicsapása a belső fázisban).

4. Az aktív komponens feloldása a külsõ, vizes fázisban (pl. amfifil anyagok), és az aktív komponens bevitele egy felületaktív anyagból készült filmbe, amely a gyártási folyamat során stabilizálja a lipid részecskéket.

5. Az aktív komponens adszorpciója a részecske felületén.

6. Az aktív komponens feloldása a lipid fázisban egy oldódást segítõ anyag közbejöttével (ez lehet pl. blokk kopolimer, szorbitán-zsírsav észter, ciklodextrin), majd a lipid fázis diszpergálása az elõ-diszperzió elõállításához. Az aktív komponens a részecskékben itt szilárd oldat formájában van jelen.

7. Az aktív komponens vizes oldatának beépítése a lipid fázisba, majd a lipid fázis diszpergálása az elõ-diszperzió elõállítására, úgy, hogy egy *víz/zsír/víz* rendszer alakuljon ki, ami a többszörös emulziókkal analóg rendszer.

8. Az aktív komponens diszpergálása a megolvadt lipid fázisban duzzadási vagy gél-képzési folyamat segítségével (pl. Aerosil, mint oleogél-képzõ a megolvadt lipidben).

A találmány szerinti kompozíciónál molekuláris UV-blokkolóként többek között a következõk használhatók fel: benzofenon és származékai, pl. 4-fenil-benzofenon, 2-hidroxi-4-n-oktil-oxi-benzofenon, 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxi-benzofenon, szulizobenzon; benz-imidazol származékok, pl. fenil-benz-imidazol szulfonsav; kámfor származékok, pl. 3-benzilidén kámfor, 3-(4-metil-benzilidén) kámfor, tereftalidenid-kámfor szulfonsav; dibenzoil-metánok, pl. 4-izopropil-dibenzoil-metán, 4tert.butil-4'-metoxi-dibenzoil-metán; fahéjsav észterek, pl. p-metoxi-fahéjsav 2-etil-hexil-észter, p-metoxi-fahéjsav izoamil-észter, p-metoxi-fahéjsav oktil-észter, p-metoxi-fahéjsav propil-észter; p-amino-benzoesav (PABA) és származékai, pl. p-amino-benzoesav glicerin-észter, butil-PABA, oktil-dimetil-PABA; vagy más anyagok, pl. 2-etil-hexil-szalicilát, homoszalát, Mexoryl SX, Mexoryl XL, oktil-szalicilát, oktil-triazon, oxi-benzon, önmagukban vagy keverékben.

A találmány szerinti kompozíciónál (szemcsés UV-blokkolók) többek között a következõk használhatók fel: bárium- szervetlen vagy szerves pigmentként szulfát, bentonit, kalcium-karbonát, kalcium-szulfát, vas(III)-oxidok, vas(III)-hidroxidok, kaolin, korom, réz-oxid, magnézium-oxid, ezüst, szilicium-dioxid (pl. Aerosil R972), talkum,

titán-dioxid, bizmut-oxi-klorid, cink-oxid, cink-sztearát, melanin, önmagukban vagy keverékben.

A találmány szerinti kompozíciónál antioxidánsként többek között a következõk használhatók fel: retinol, retinol származékok, pl. retinol-palmitát, retinol-acetát; E-vitamin, E-vitamin származékok, pl. az E-vitamin acetát, E-vitamin linolát, E-vitamin nikotinát, E-vitamin palmitát, E-vitamin POE (22) szukcinát; C-vitamin, C-vitamin származékok, pl. C-vitamin palmitát, magnézium aszkorbát; magnézium foszfát, aeszcin, butil-hidroxi-anizol (BHA), butil-hidroxi-toluol (BHT), cisztein, dilauril-tio-dipropionát, dodecil-gallát, koffeinsav propil-gallát, önmagukban, vagy keverékben.

A találmány szerinti kompozíciónál bõr-védõ anyagként és/vagy hidratáló anyagként többek között a következõk használhatók: aminosav származékok, pl. arginin piroglutaminát, glutaminsav, lizin piroglutaminát; glükóz, glicerin, karbamid, mukopoli-szacharidok, pl. nátrium laktát, nátrium pirrolidon karboxilsav, propilén-glikol, retinolok, A-vitamin és származékai, szacharóz glutamát, allantoin, biotin, bisz-abolol, koleszterin, kollagén és származékai, elasztin, glukoproteinek, hialo-hugysav és származékai, keratin és származékai, lecitin, linolénsav, tej-fehérjék, niacin-amid, pantenol és származékai, riboflavin, kén, karbamid, szójabab-olaj, tokoferol és származékai, önmagukban, vagy keverékben.

A lipid részecskék példákban megadott elõállítására és jellemzésére a következõ berendezéseket használtuk: Ultra-Turrax T25, Janke és Kunkel, Staufen, S25 KR diszpergáló egységgel; Micron Lab 40, APV homegenizáló, Lübeck; Coulter LS230, Coulter Electronics, Krefeld; Zetasizer 4, Malvern Instruments, Essen; Uvikon 940 spektrofotométer, Kontron; pásztázó elektronmikroszkóp, Cambridge Instruments, S360 (Anglia).

A használt lipidek, felületaktív anyagok és UV-blokkolók a következõk voltak: Precifac ATO, Gattefossé (Franciaország); Tego Care 450, Th. Goldschmidt, Essen; sztearil alkohol, Fluka, Neu-Ulm,; Tween 80, Merck, Darmstadt; Eusolex 4360, Merck, Darmstadt.

A részecskék azzal erõsítik a természetes bõrgátat, hogy szétterítésükkor zárt filmet alkotnak (18. példa). Szemben az ismert, szorosan illeszkedõ gömbi részecskék

által alkotott perforált porózus filmmel, a lipid részecske diszperzió filmképzés céljából történõ szétterítésekor zárt lipid film kialakulása volt megfigyelhetõ, amint ezt az elektronmikroszkópos felvétel is mutatja. Ennek segítségével a károsodott természetes lipid-gát kijavítható vagy helyettesíthetõ.

Napszűrõ anyagok elkészítéséhez nagyobb lipid-koncentrációjú lipid részecske diszperziók (pl. kb. 40 t%a diszperzió teljes tömegére számítva) állíthatók elõ (azaz pl. > 40 g lipid 100 g diszperzióban), amelyek a nagy szilárd anyag koncentráció miatt általában elég jó konzisztenciájúak ahhoz, hogy alkalmasak legyenek a bõrre történõ felvitelre. Kisebb koncentrációjú lipid részecske diszperziókban szükség lehet a külsõ fázis viszkozitásának növelésére, pl. gél-képzõ ágens hozzáadásával. A gél-képzõ kiválasztása a külsõ fázis kémiai természetétõl függ (lehet pl. hidroxi-etil cellulóz, ha víz a külsõ fázis, Aerosil víz vagy olaj külsõ fázis esetében, stb.). Alternatív megoldásként a találmány szerinti lipid részecske diszperzió hozzáadható testápolókhoz (pl. olaj/víz emulzióhoz), krémekhez, vagy kenõcsökhöz, illetve beépíthetõ ezekbe. Durván diszpergált lipid részecskék úgy adhatók hozzájuk, hogy a lipid porát belekeverjük ezekbe a rendszerekbe. A szuperfinom lipid részecskék (pl. a nanométer tartományba esõk) nagyobb koncentrációjú diszperzió formájában is hozzáadhatók a fenti készítményekhez. Más módszer szerint a lipid részecske diszperziók már a krémek vagy egyéb testápolók készítése alatt közvetlenül is beépíthetõk a testápolókba vagy krémekbe úgy, hogy a vizes fázis egy részét helyettesítjük a megfelelõen nagy koncentrációjú lipid részecske diszperzióval.

Példák

1. példa

Cetil-palmitát részecskék UV-blokkoló hatásának összehasonlítása a Miglyol-emulziókéval

A 10 s % cetil-palmitátból, 1,2 t%poli-glicerin metil-glukóz-disztearátból (Tego Care 450) és vízbõl álló lipid részecske diszperziót nagynyomású homogenizálással állítottuk elõ. A lipid és az emulgeátor elegyét 75 C°-on megolvasztottuk, és Ultra-Turrax T25 segítségével, S25 diszpergáló eszközzel (Janke és Kunkel) 1 percen át,

8000 ford/perc sebességgel a vizes oldatban diszpergáltuk. Az így kapott elõ-emulziót ezután APV Gaulin LAB 40 homogenizátorral homogenizáltuk, 500 bar nyomáson, 3 ciklusban, 75 C°-on. A folyamat eredményeként 221 nm-es átlagos átmérõjű, és 0,06 polidiszperzitási indexű lipid részecskék képzõdtek. Összehasonlítás céljából olyan emulzió-rendszert is készítettünk, amelyben a 10 t%cetil-palmitátot 10 % Miglyol 812-vel helyettesítettük. Az elõállítási paraméterek a következõk voltak: diszpergálás Ultra-Turrax készülékkel, 8000 ford/perc sebességgel, 1 percig. Az UV-blokkoló hatást Uvikon 940 spektrofotométerrel vizsgáltuk (Kontron), a 250-450 nm hullámhossz tartományban. Erre a célra a lipid részecske diszperziót és az emulziót felhígítottuk (5 µl diszperzió 1 ml vízben), és a mérést vízzel szemben végeztük. A mért tartományban az emulzió állandó, kb. 0,15-ös abszorpciót mutatott, míg a lipid részecske diszperzió abszorpciója a 450 nm hullámhosszon mért 0,1 -rõl 250 nm hullámhossznál 0,45-re változott. A tiszta lipid oldata (96%-os etanolos oldatban) vagy az azonos koncentrációjú vizes felületaktív anyag oldata a teljes mérési tartományon keresztül nem mutatott abszorpciót (1. ábra).

2. példa

Sztearil-alkohol lipid részecskék UV-blokkoló hatása

A lipid részecskéket és az emulziókat az 1. példában leírtak szerint készítettük. A felületaktív anyag 1,2 % poli-szorbát (Polysorbate 80, Tween 80) volt. A spektrofotométerben a Miglyol emulzió a teljes tartományban csak mintegy 0 - 0,5 abszorpció értéket mutatott (ami nagyon közel esik a berendezés zaj-szintjéhez). A sztearil-alkohol lipid részecskék abszorpciója növekvõ értéket mutatott, a 450 nm-nél mért 0,3-ról 250 nm-nél 1,3-ra nõtt. A tiszta lipid részecske oldat (96%-os etanolban) vagy az azonos koncentrációjú felületaktív anyag oldata a teljes mérési tartományon keresztül egyáltalán nem mutatott elnyelést (2. ábra).

3. példa

Filmet alkotó lipid részecskék UV-blokkoló hatása

A lipid részecske diszperziót az 1. példában megadottak szerint cetil-palmitáttal készítettük, és felületaktív anyagként poli-glicerin metil-glukóz-disztearátot (Tego Care 450) használtunk. Összehasonlító mintaként az 1. példában leírt Miglyolt és Tego Care

felületaktív anyagot tartalmazó emulziót alkalmaztunk. A két készítményt felvittük egy Transpore™ szalagra, amelyet felragasztottunk egy kvarc mérõ-küvettára (50 µl diszperzió 4,5 cm^2 "Transpore" szalagon), és azonnal mértük. A filmek UV-blokkoló hatását spektrofotométerben vizsgáltuk, referenciaként a küvettára ragasztott üres Transpore™ szalagot használtuk. A mért tartományban (450-250 nm) az emulzióból készült film viszonylag állandó abszorpciót mutatott, 0,25-0,3 értékkel, míg a lipid részecskékbõl készült film abszorpciója a 450 nm-nél mért 0,45 értékrõl 250 nm-nél 1,1-re emelkedett (3. ábra).

4. példa

Az abszorpció növekedése a lipid koncentrációjának növekedésével

A cetil-palmitátot tartalmazó, és Tego Care-rel stabilizált lipid részecskéket különbözõ lipid-koncentrációkban állítottuk elõ. A lipid koncentrációja 10%, 20%, 30% és 40% volt, az ennek megfelelõ 1,2%, 2,4%, 3,6% és 4,8% Tego Care koncentrációk beállításával. A lézer diffraktometriával mért LD 50% átmérõk rendre 138 nm, 214 nm, 142 nm és 178 nm voltak, a lipid koncentráció növekedésével. A Transpore™ filmre felvitt filmek abszorpciója a 3. példához hasonlóan, a koncentráció növekedésével nõtt (4. ábra).

Sorszám	Lipid konc.	Abszorpció (450 nm)	Abszorpció (250 nm)
1	10%	0,45	1,10
2	20%	0,80	1,33
3	30%	0,90	1,58
4	40%	1,10	1,80

5. példa

Az UV-blokkoló hatás a szemcseméret függvényében

A lipid részecskéket az 1. példában leírtak szerint állítottuk elõ. Az összetétel: 10% lipid, 1,2% felületaktív anyag és víz. A lipidek elõállítása olvadt állapotban (75 C°) történõ diszpergálással történt, nagysebességű Ultra-Turrax keverõvel (8000 ford/perc,

5 percen át), vagy alternatív megoldásként, nagynyomású homogenizálással (l. 1. példa). A keverõ használatával elért részecskeméret 4,6 μm volt (d50%- 50% átmérõ), a nagynyomású homogenizálással kapott méret 138 nm (d50%). Mindkét lipid részecske diszperziót Transpore™ szalagra vittük fel, amint azt a 3. példában is tettük, majd miután szobahõmérsékleten megszárítottuk, az UV-spektrofotométerben azonnal mértük. Az abszorpció a mérés teljes tartományában a lipid mikro-részecskék esetében durván 0,45 volt, míg a nagynyomású homogenizálással készült nano-részecskék esetében a 450 nm-nél mért 0,45 értékrõl 250 nm-nél 1,1-re nõtt (5. ábra).

6. példa

A krémbe bevitt szilárd lipid részecskék stabilitása

A következõ összetételû lipid részecskéket készítettük el: 10% cetil-palmitát, 1,2% poli-glicerin-metil-glukóz-disztearát (Tego Care 450) és víz. A lipid és az emulgeátor elegyét 75 C°-ra felmelegítettük, és a vizes oldatban S25 diszpergáló eszközzel felszerelt Ultra-Turrax T25-tel (Janke és Kunkel) 8000 ford./perc sebességgel, 1 percen át diszpergáltuk. Az így kapott elõ-emulziót ezután APV Gaulin LAB 40 homegenizátorral 500 bar nyomáson, 3 ciklusban, 75 C°-on homogenizáltuk. Az eredmény 220 nm átlagos átmérõjû részecskék, 0,06 polidiszperzitási index-szel. A lipid részecskéket 1:1 arányban kereskedelemben kapható *olaj/a vízben* emulzióval kevertük össze. A keverés egy fanta edényben, mozsártörõvel történt. A részecskék integritását differenciál scanning kalorimetriásan (DSC) határoztuk meg. A lipid részecske diszperziójának olvadási csúcsa 16,8 J/g-nál volt, míg az ugyanilyen mennyiségû lipid részecske diszperzió bevitelével elõállított krémben az olvadási csúcs 16,6 J/ értéket mutatott. A részecskék 6 hónap tárolás után is fizikailag stabilisak voltak. 6 hónapos, 20 C°-on történõ tárolás után az olvadási csúcs 16,2 J/g-ra változott, ami nem különbözik lényegesen a kezdeti értéktõl (6. ábra).

7. példa

Polimer részecskék UV-blokkoló hatása a részecskeméret függvényében

60 nm-es, 100 nm-es, 528 nm-es, 949 nm-es és 3000 nm-es szemcseméretû, 2,5% -os latex diszperziót vittünk fel Transpore™ szalagra a 3. példában leírtak szerint, és azonnal mértük, a 450-250 nm-es hullámhossz-tartományban. Az 528 nm-es

szemcseméretig a következõt találtuk: minél nagyobb a részecske, annál nagyobb az abszorpció. Kb. 1 μm (1000 nm) felett, az abszorpció megint csökken (ez a csökkenés a nagyobb hullámhosszaknál kifejezettebb) (7. ábra).

8. példa

A Transpore™ szalagra felvitt film egyenletessége

A 10% cetil-palmitátból, 1,2% Tego Care 450-bõl és vízbõl álló lipid részecske diszperziót állítottuk elõ. Ebbõl a diszperzióból 50 μl-t egyenletesen felvittünk a kvarc küvettára felragasztott 4,5 cm^2-nyi Transpore™ szalagra, és ezt a mintát a 450-250 nm-es hullámhossz tartományban mértük. A küvettát különbözõ helyzetekben helyeztük el a tartóban, és a méréseket a film 8 mm hosszúsága mentén végeztük. Az abszorpciós értékek alig ingadoztak, tehát a film egyenletes volt (8. ábra).

9. példa

Az UV-blokkolót tartalmazó lipid részecskék UV-blokkoló hatása filmre felvitt állapotban

A lipid részecske diszperziót az 1. példában leírtaknak megfelelõen állítottuk elõ, cetil-palmitáttal és felületaktív anyagként poli-glicerin metil-glukóz-disztearáttal (Tego Care 450). A széles spektrumban UV-szűrõ hatású, lipofil-jellegű 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont (Eusolex 4360) a lipidre számított 10%-os koncentrációban (ez a teljes keverék 1%-át jelenti) a lipid-fázissal együtt megolvasztottuk, és így vittük be a lipid-fázisba. Az 1. példában leírtak szerint elõállított tiszta lipid részecske diszperziót használtuk összehasonlító mintaként. A két készítményt Transpore™ szalagra vittük fel (50 μl-t 4,5 cm^2 Transpore™ szalagra), amelyet a kvarc mérõküvettára felragasztottunk, elterítettük rajta az anyagot, majd azonnal mértük. A keletkezett film UV-blokkoló hatását a spektrofotométerben vizsgáltuk, a küvettára referenciaként üres Transpore™ szalagot ragasztottunk fel. A 380 nm hullámhossz tartomány alatt az UV-blokkolót tartalmazó diszperzió egyértelműen magasabb elnyelést mutatott, az Eusolex 4360-ra jellemzõ mintázattal (csúcsok kb. 335 és 290 nm-nél), mint a tiszta lipid részecskék (9. ábra).

10. példa

Az elnyelés növekedése az UV-blokkoló koncentrációjának függvényében

A lipid részecske diszperziót az 1. példában leírtak szerint készítettük el, 10% cetil-palmitáttal, 1,2% poli-glicerin-metil-glukóz-disztearáttal (Tego Care 450) és vízzel. Az eljárás során a 9. példának megfelelõen a lipid koncentrációra vonatkoztatva 10%, 5% és 1% 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont (Eusolex 4360) is bevittünk az anyagba. A diszperziókat Transpore™-re felvittük, majd a 3. példában megadottak szerint mértük. Az elnyelés koncentráció-függõ volt, bár nem arányosan (10. ábra).

11. példa

Az UV-blokkolót tartalmazó lipid részecskék UV-blokkoló hatása film formájában

Lipid részecske diszperziót készítettünk a 9. példában leírtak szerint, cetil-palmitáttal, poli-glicerin-metil-glukóz-disztearát (Tego Care 450) felületaktív anyaggal, és a lipid tartalomra vonatkoztatva 10% 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenonnal (Eusolex 4360). Referenciaként az 1. példában leírt Miglyol és Tego Care felületaktív anyag emulziója szolgált, amelybe a Miglyolra vonatkoztatva 10% Eusolexet is bevittünk. A két készítményt kvarc küvetta falára ragasztott Transpore™ szalagra vittük fel (50 µl-t 4,5 cm^2 szalagra), eloszlattuk rajta az anyagot, és azonnal mértük. A képzõdött film UV-blokkoló hatását spektrofotométerben vizsgáltuk, referenciaként a küvettára ragasztott borítatlan Transpore™ szalagot használva. A mért hullámhossz-tartományban (450 - 250 nm) az emulzióból készült film elnyelésére egyértelmûen kisebb érték adódott, mint a lipid részecske diszperzióból készült filmre (11. ábra).

12. példa

AZ UV-blokkolót tartalmazó lipid részecske diszperzió UV-blokkoló hatása a szemcseméret függvényében

A lipid részecskéket a 9. példa szerint állítottuk elõ. Összetételében 10% lipid, 1,2% felületaktív anyag, a lipid tartalomra vonatkoztatva 10% UV-blokkoló anyag szerepelt, valamint víz. A lipidek elõállításához olvadt állapotban (75 C°) diszpergáltuk õket, nagysebességû Ultra-Turrax keverõ (8000 ford./perc, 5 percig) alkalmazásával, illetve alternatívaként nagynyomású homogenizáló berendezéssel (körülmények mint az 1. példában). A keverõvel elõállított részecskék mérete 12 µm (d50%), míg a

nagynyomású homogenizáló berendezéssel kapott részecskék mérete 138 nm (d50%) volt. Mindkét lipid részecske diszperziót Transpore™ szalagra vittük fel, amint azt a 3. példában leírtuk, majd szobahõmérsékleten szárítottuk. A száradást követõen azonnal mértük az UV-spektrofotométerben. A mikro-részecskék elnyelése az egész UV-tartományban alatta maradt a nano-részecskékre mért értékeknek (12. ábra).

13. példa

Az UV-blokkoló hatás egy UV-blokkoló és egy bõrápoló ágens beépítése után

10% cetil-palmitátból, 1,2% poli-glicerin-metil-glukóz-disztearátból (Tego Care 450) és a lipid tartalomra vonatkoztatva 10% 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenonból (Eusolex 4360) álló lipid részecskéket állítottunk elõ a 9. példában leírtak szerint, de további komponensként a teljes keverék 2%-nyi mennyiségében még retinol-palmitátot is beleolvasztottunk a keverékbe, a lipid fázissal együtt. A lipid részecske diszperziót film formájában mértük, a 3. példában leírtaknak megfelelõen, referenciaként olyan lipid részecske diszperziót használtunk, amely csak UV-blokkolót tartalmazott. Az A-vitamin-(retinol)-palmitátot is tartalmazó lipid részecskék a mérés teljes tartományában csak igen kevéssé tértek el a referencia anyagtól (13. ábra).

14. példa

A lipid részecskék UV-blokkoló hatása egy UV-blokkoló és egy antioxidáns bevitele után

10% cetil-palmitátot, 1,2% poli-glicerin-metil-glukóz-disztearátot (Tego Care 450) és a lipid tartalomra vonatkoztatva 10% 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont (Eusolax 4360) tartalmazó lipid részecskéket állítottunk elõ a 9. példában leírtak szerint, azonban további komponensként még a teljes keverék 2%-nyi mennyiségében tokoferolt is bevittünk úgy, hogy együttesen olvasztottuk meg a lipid fázissal. A lipid részecske diszperziót film formájában mértük, a 3. példában leírtaknak megfelelõen, csak UV-blokkolót tartalmazó lipid részecske diszperziót használva referenciaként. Az E-vitamint is tartalmazó lipid részecskék a teljes mérési tartományban csak igen kis eltérést mutattak a referencia-anyagtól (14. ábra).

15. példa

Film formájában elõállított, Aerosilt tartalmazó lipid részecskék UV-blokkoló hatása

Az 1. példa szerint lipid részecske diszperziót állítottunk elõ cetil-palmitáttal és poli-glicerin-metil-glukóz-disztearát (Tego Care 450) felületaktív anyaggal. A lipid fázissal együtt beleolvasztottunk a lipid tartalom 5%-ának megfelelõ mennyiségû, erõsen diszpergált szilicium-dioxidot (Aerosil), majd 5 percig, 75C°-on duzzadni hagytuk. Összehasonlításra az 1. példában leírt tiszta lipid részecske diszperziót használtuk. A két készítményt a kvarc mérõküvetta falára ragasztott Transpore™ szalagra vittük fel (50 µl-t 4.5 cm^2 felületû szalagra), elterítettük rajta, majd azonnal mértük. A képzõdött filmek UV-blokkoló hatását spektrofotométerben vizsgáltuk. A küvettára felragasztott borítatlan Transpore™ szalag szolgált referenciaként. Az Aerosilt is tartalmazó lipid részecske diszperzió jobban abszorbeált, mint az összehasonlító készítmény (16. ábra).

17. példa

Szilárd lipid nanorészecskék és UV-blokkolók szinergetikus hatása filmben

A 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon (Eusolex 4360) ön-abszorpcióját számítógéppel kiszámoltuk úgy, hogy a Miglyol - Tego Care emulzió (l. 3. példa) abszorpcióját kivontuk az Eusolex 4360-at is tartalmazó Miglyol - Tego Care emulzió abszorpciójából (l. 11. példa) a 450 - 250 nm hullámhossz tartományban. Ezeket az értékeket hozzáadtuk a tiszta lipid részecskék abszorpciójához (l. 3. példa), hogy ezzel megkapjuk az UV-blokkolót tartalmazó lipid részecskék abszorpcióját. Ha azonban az Eusolex 4360-at tartalmazó lipid részecskék elméleti abszorpció értékét összehasonlítjuk a gyakorlatban mért értékkel, az látható, hogy szinergizmus áll fenn, ugyanis az elméleti abszorpciós érték az egész UV-tartományban alacsonyabb a mért értéknél (17. ábra)

18. példa

Az 1. példában megadott eljárás szerint elõállított, 10% cetil-palmitátból, 1,2% Tego Care 450-bõl és vízbõl álló lipid részecske diszperziót vittünk fel a mindkét oldalán tapadó Sellotape ragasztószalagra, egy éjszakán át száradni hagytuk, és a

Cambridge Instruments S 360 típusú pásztázó elektronmikroszkópjával vizsgáltuk. Zárt lipid filmet észleltünk (18. ábra).

Szabadalmi igénypontok

1. Ultraibolya sugárzás ellen védõ kompozíció, amely 5 μm alatti méretű (a fő populáció átlagos szemcsemérete), szilárd, polimorf, kristályos vagy részlegesen kristályos lipid részecskéket tartalmaz, adott esetben szilárd belsõ fázisként (lipid fázis) ami egy cseppfolyós halmazállapotú külsõ fázisban van diszpergálva, **azzal jellemezve,** hogy a szilárd polimorf részecskék a kalorimetriás mérés (DSC = diiferenciál scanning kalorimetria) felfűtési fázisában 20 C°-nál endoterm csúccsal rendelkeznek.

2. Az 1. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a lipid és/vagy polimer részecskék átlagos szemcsemérete a 10-1000 nm közötti tartományba esik.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy egy vagy több molekuláris és/vagy részecske-jellegű UV-blokkoló anyagot tartalmaz, amely(ek) a lipidben, mint mátrixban diszpergált és/vagy oldott állapotban van(nak), és/vagy a lipid részecskék felületén adszorbeált állapotban található(k), és molekuláris UV-blokkolóként elsõsorban benzofenont és származékait, különösen a következõ vegyületek egyikét, vagy belõlük többet is tartalmaznak: 4-fenil-benzofenon, 2-hidroxi-4-n-oktiloxi-benzofenon, 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxi-benzofenon, szulizo-benzon; benzimidazol származékok, különösen a fenil-benzimidazol-szulfonsav; kámfor származékok, különösen a 3-benzilidén-kámfor, 3-(4-metil-benzilidén)-kámfor, tereftalidin-dikámfor szulfonsav; dibenzoil-metánok, különösen a 4-izopropil-dibenzoil-metán, 4-tert.-butil-4'-metoxi-dibenzoil-metán; fahéjsav észterek, különösen a p-metoxi-fahéjsav-2-etil-hexil észter, p-metoxi-fahéjsav-izoamil észter, p-metoxi-fahéjsav-oktil észter, p-metoxi-fahéjsav propil észter; p-aminobenzoesav (PABA)

és származékai, különösen a p-amino-benzoesav glicerin észter, butil-PABA, oktil-dimetil-PABA; 2-etil-hexil-szalicilát, homoszalát, Mexoryl® SX, Mexoryl® XL, oktil-szalicilát, oktil-triazon és az oxi-benzon.

4. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy részecske-jellegű UV-blokkolóként egy vagy több szervetlen pigmentet, ill. szerves pigment(eke)t tartalmaz, amely(ek) a lipid mátrixban diszpergálva van(nak), vagy a lipid részecskék felületén adszorbeált állapotban található(k).

5. A 4. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a pigment bárium-szulfát, bentonit, kalcium-karbonát, kalcium-szulfát, vas(III)-oxid, vas(III)-hidroxid, kaolin, korom, réz-oxid, magnézium-oxid, ezüst, szilicium-dioxid, különösen Aerosil, Syloid, hidrofób alkilált szilicium-dioxid, különösen Aerosil R972, talkum, titán-dioxid, bizmut-oxiklorid, cink-oxid, cink-sztearát vagy melanin, önmagukban vegy keverékben.

6. Az 1.-5. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy egy vagy több antioxidánst tartalmaznak, önmagukban vagy keverékben, amelyeket a lipid mátrix oldott, abszorbeált ill. diszpergált állapotban tartalmaz, és/vagy amelyek a lipid részecskék felületén vannak adszorbeálva.

7. A 6. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy antioxidáns anyagként retinolt, retinol származékokat, különösen retinol-palmitátot, retinol-acetátot, E-vitamint és E-vitamin származékokat, különösen E-vitamin acetátot, E-vitamin linolátot, E-vitamin-nikotinátot, E-vitamin-palmitátot, E-vitamin-POE -szukcinátot; C-vitamint és származékait, különösen C-vitamin-palmitátot, magnézium-aszkorbátot, magnézium-foszfátot, aeszcint, butil-hidroxi-anizolt (BHA), butil-hidroxi-toluolt (BHT), ciszteint, dilauril-tio-dipropionátot, dodecil-gallátot, koffein-savat; liponik-savat és származékait, propil-gallátot, flavonoidokat, főleg rutint vagy ezek származékait, kvercetint vagy származékait, vagy csersavas ágenseket tartalmaznak, önmagukban ill. keverékben.

8. Az 1.-7. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy az eddigieken kívül még bőrápoló és/vagy hidratáló ágenst is tartalmaz, amelyek

feloldva és/vagy diszpergálva vannak a lipid mátrixban, és/vagy a lipid részecskék felületén vannak adszorbeálva.

9. A 8. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy bőrápoló és/vagy hidratáló ágensként aminosav származékokat, főleg arginin-piroglutamátot, glutaminsavat, lizin-piroglutamátot, glukózt, glicerint, karbamidot, mukopoliszacharidot, főleg hialuronsavat, nátrium-laktátot, nátrium pirrolidon-karboxilsavat, propilén-glikolt, A-vitamint, főleg retinolokat vagy ezek származékait, poliszacharidokat, uronilsavat, szacharóz-glutamátot, allantoint, biotint, biszabolint, koleszterint, kollagént vagy annak származékait, elasztint, glukoproteineket, hialuronsavat vagy származékait, keratint vagy származékait, lecitint, linolénsavat, linolsavat, tejfehérjéket, niacinamidot, pantenolt vagy származékait, riboflavint, ként, karbamidot, szója-olajat, tokoferolt vagy származékait tartalmaz, önmagukban vagy keverékben.

10. Az 1.-9. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a fentieken kívül tartalmaz még természetes, szintetikus vagy félszintetikus illatanyagokat, önmagukban vagy keverékben, amelyeket a lipid mátrixban oldunk fel és/vagy diszpergálunk és/vagy a lipid részecskék felületén adszorbeáltatunk.

11. A 10. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a használt természetes, szintetikus vagy fél-szintetikus illatanyag illóolaj, parfüm, feromon vagy valamilyen riasztószer.

12. A 11. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy illóolajként citrom-olajat, rózsa-olajat, levendula-olajat, bergamot-olajat, olajszerű balzsamot, szegfűszeg-olajat, fahéj-olajat, narancs-olajat, jázmin-olajat, rozmaring-olajat, ánizsmag-olajat, menta-olajat, szantálfa-olajat, ylang-ylang olajat, vagy ezek izolált alakotóelemeit tartalmazzák, elsősorban 1,8-cineolt, mentolt, terpinol-hidrátot, limenont, α-pinént vagy eugenolt.

13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy parfümként a következőket tartalmazza: Allure-t, Coco-t, Egoiste-t, Chanel 5-t, 12-t vagy 22-t, Miss Diort, Dunet, Diorissimot, vagy Fahrenheitet a Dior cégtől; Roma-t, Laura-t, Venezia-t a Laura Biagotti cégtől; L'air du temps-t a Nina Ricci-től; Chalimart a Guerlain-től; Tresor-t a Lancome-tól; Gio-t az Armani-tól; Escape-et, Obsession-t, CK

One-t, CK bi-t és Eternity-t a Calvin Klein-tõl; Berlin-t, Joop-ot, Rococo-t, All about Eve-t, What about Adam-ot és Nightflight-ot a Joop-tól; KL-t, Lagerfeld-et és Jako-t a Karl Lagerfeldtõl és Extreme-t a Bulgari-tól.

14. A 11., 12. vagy 13. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy riasztó anyagként természetes riasztó anyagokat tartalmaz, elsõsorban citrusfélék olaját, eukaliptusz-olajat, és kámfort; szintetikus riasztó anyagként pedig elsõsorban N,N-dietil-toluamidot (DEET), dibutil-ftalátot, dimetil-ftalátot vagy 2-etil-1,3-hexándiolt.

15. Az 1.-14. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy lipidként szobahõmérsékleten (20 C°) szilárd lipideket/lipoidokat tartalmaz, például természetes és szintetikus mono-, di- és tri-glicerideket, ezek keverékét; természetes és szintetikus gyantákat; zsíralkoholokat; ezek észtereit és étereit; önmagukban vagy keveréküket; elsõsorban lignocerin gyantát, cetil-palmitátot; glicerin-monosztearátot; glicerin-palmitosztearátot; glicerin-tribehenátot (Compritol); glicerin-trilaureátot; kemény olajat (Witepsols); hidrofil méhviaszt; mikrokristályos trigliceridet (Dynasanok); sztearil-alkoholt, önmagukban vagy keverékben.

16. Az 1.-15. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy legalább egy, szobahõmérsékleten (20 C°) szilárd lipidet tartalmaz, amelyhez legalább egy, szobahõmérsékleten cseppfolyós lipidet adunk hozzá a lipid-keverék kialakításához.

17. A 16. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy hozzáadott cseppfolyós (telített, részlegesen telített és telítetlen) lipidként a következõket tartalmazza, önmagukban vagy keverékben: közepes hosszúságú szénláncú trigliceridet (MCT-ket), elsõsorban Miglyol 812-t, Miglyol 810-et, Miglyol 840-et; hosszú szénláncú trigliceridet (LCT-ket), elsõsorban izopropil-mirisztátot, növényi olajokat, elsõsorban avokadó-olajat, gyapotmag-olajat, pórsáfrány-olajat, földimogyoró-olajat, jojoba-olajat, kókusz-olajat, lenmag-olajat, dióolajat, oliva-olajat, pálmamag-olajat, szezám-olajat, búzacsíra-olajat, állati olajokat, elsõsorban tõkehalmáj-olajat, lepényhal-olajat illetve pataolajat.

18. Az 1.-17. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a lipid részecskéket õrléssel, elsõsorban golyós malomban vagy mozsaras malomban történõ õrléssel, illetve légsugár-õrléssel állítjuk elõ.

19. Az 1.-17. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a lipid részecskéket a lipidnek egy cseppfolyós külsõ fázisban történõ diszpergálásával állítjuk elõ, és a lipid vagy szilárd, vagy cseppfolyós halmazállapotú.

20. A 19. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a lipidet a külsõ fázisban olvadáspontja alatti hõmérsékleten diszpergáljuk, elsõsorban egy forgó- és állórésszel rendelkezõ kolloid malomban; nagysebességû keverõ segítségével, elsõsorban oldást segítõ korongos keverõben; nagynyomású homogenizáló berendezésben, elsõsorban dugattyús homogenizáló berendezésben vagy Microfluidizer segítségével.

21. A 19. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a lipidet a külsõ fázisban olvadáspontján, vagy ahhoz közeli hõmérsékleten diszpergáljuk, elsõsorban egy forgórészt és állórészt tartalmazó kolloid malomban; nagysebességû keverõ, elsõsorban Ultra-Turrax keverõ, Silverson keverõ, oldást segítõ korongos keverõ, mikro- vagy makro-jellegû statikus keverõ segítségével; nagynyomású homogenizáló berendezésben, elsõsorban dugattyús homogenizáló berendezésben, vagy Microfluidizer segítségével.

22. Az 1.-21. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a külsõ cseppfolyós fázisban diszpergált lipid részecskéket felületaktív anyagokkal, polimerekkel vagy antiflokkulánsokkal (kicsapódást gátló anyagokkal) stabilizáljuk, és/vagy az aggregációt megelõzendõ stabilizálás a cseppfolyós fázis viszkozitásának növelésével történik, aminek érdekében viszkozitás-növelõ anyagot adunk hozzá.

23. A 22. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy felületaktív anyagként szorbitán-zsírsav észtereket, pl. Tween-t, elsõsorban Tween 80-at; Spant, elsõsorban Span 85-öt; cukor-észtereket, elsõsorban szacharóz-sztearátot, szacharóz-disztearátot, szacharóz-laurátot, szacharóz-oktonoátot, szacharóz-palmitátot,

szacharóz-mirisztátot; zsíralkoholokat, elsõsorban cetil-sztearil alkoholt, nátrium-cetil-sztearil- szulfátot, kokoamido-propil-betaint (Tego Betain L7FG), nátrium-kokoamfoacetátot (Mitranol Ultra 32), poli-glicerin-metil-glukóz-disztearátot (Tego Care 450); lecitineket, elsõsorban szója-lecitint vagy tojás-lecitint; alkálikus szappanokat; fém-szappanokat, elsõsorban szaponinokat tartalmaz, önmagukban vagy keverékben.

24. A 22. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy polimerként blokk-polimereket, elsõsorban poloxamereket, különös tekintettel a Poloxamer 188-ra vagy 407-re; poli-vinil-származékokat, elsõsorban poli-vinil-acetátot, poli-vinil-alkoholt, poli-vinil-pirrolidont ill. poli-sztirolokat tartalmaz, önmagukban vagy keverékben.

25. A 22. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy elsõsorban antiflokkuláns hatásuk miatt, önmagukban vagy keverékben nátrium-citrátot, nátrium-pirofoszfátot vagy nátrium-szorbátot tartalmaz.

26. A 22. igénypont szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy viszkozitás-növelõ ágensként a következõ anyagokat tartalmazza, önmagukban vagy keverékben: cellulóz-származékok, elsõsorban karboxi-metil-cellulóz, cellulóz-acetát-ftalát, hidroxi-etil-cellulóz, metil-cellulóz, metil-hidroxi-etil-cellulóz, metil-hidroxi-propil-cellulóz; poli-akrilátok; poli-akril savak; poli-vinil-származékok; alginátok; bentonit; nagy diszperzitású szilicium-dioxid (Aerosil); pektinek; tragakant vagy xantán.

27. Az 1.-26. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy a diszperzió külsõ fázisa a fentieken kívül tartalmaz még külön UV-blokkoló anyagot és/vagy UV-blokkoló részecskéket is, elsõsorban titán-dioxidot, cink-oxidot, melanint vagy szilikátokat, elsõsorban Aerosilt.

28. Az 1.-27. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy ez bõrre vagy nyálkahártyára történõ alkalmazásra való készítmény formájában jelenik meg, elsõsorban testápoló, krém, kenõcs, paszta, stift (kozmetikai rudacska) formájában, speciálisan szájrúzs vagy bõrre alkalmazandó spray formájában.

29. Az 1.-27. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció **azzal jellemezve,** hogy ez hajra vagy fejbõrre történõ alkalmazásra használható készítményben van jelen, elsõsorban sampon, kondícionáló vagy vizes ill. olajos ápolószer formájában.

30. Szilárd halmazállapotú, polimorf, kristályos vagy részlegesen kristályos lipid részecskék, illetve az 1-29 igénypontok bármelyike szerinti kompozíció felhasználása UV-sugárzást elnyelõ és/vagy visszaverõ ágensként, bõrre vagy nyálkahártyára, hajra és fejbõrre történõ alkalmazás céljára, az egészséget károsító ultraibolya-sugárzás elleni védekezésre, és a bõr természetes védekezõerejének fokozására.

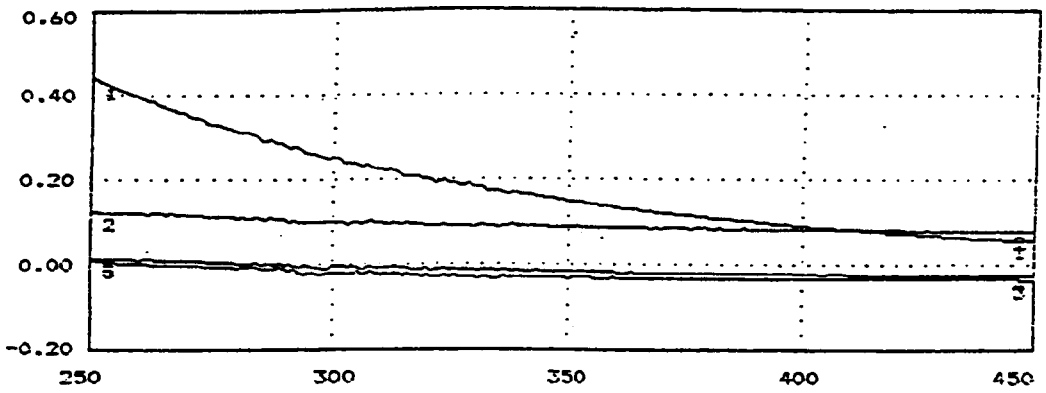
31. A 30. igénypont szerinti alkalmazás, amikor a külsõ fázisban, elsõsorban vízben diszpergált részecskéket közvetlenül, diszperzió formájában alkalmazzuk a bõrre illetve a nyálkahártyákra.

32. Szilárd, polimorf, kristályos ill. részlegesen kristályos lipid részecskék, vagy az 1-29 igénypontok bármelyike szerinti kompozíció felhasználása UV-sugárzást elnyelõ és/vagy visszaverõ készítmények elkészítésében, amelyeket bõrre, nyálkahártyára, hajra és fejbõrre lehet alkalmazni az egészséget károsító UV-sugárzás elleni védekezésben és a bõr természetes ellenállóképességének növelésében.

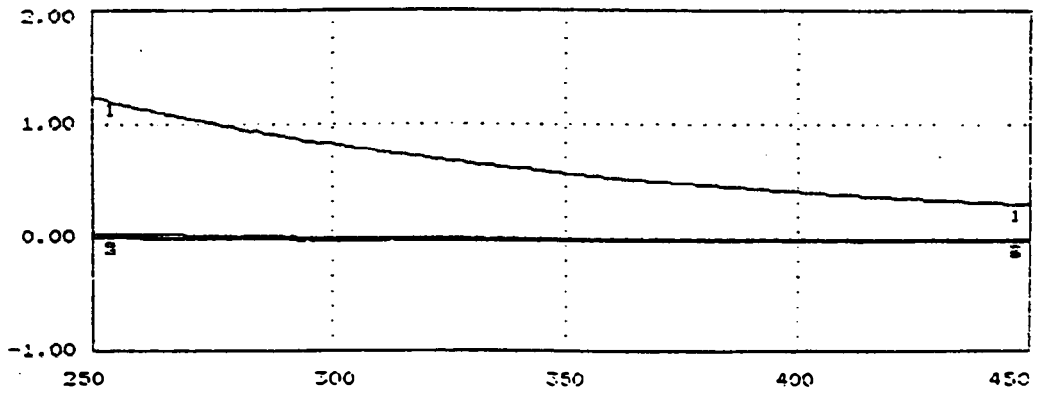
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft
Kovács Kinga
szabadalmi ügyvivő

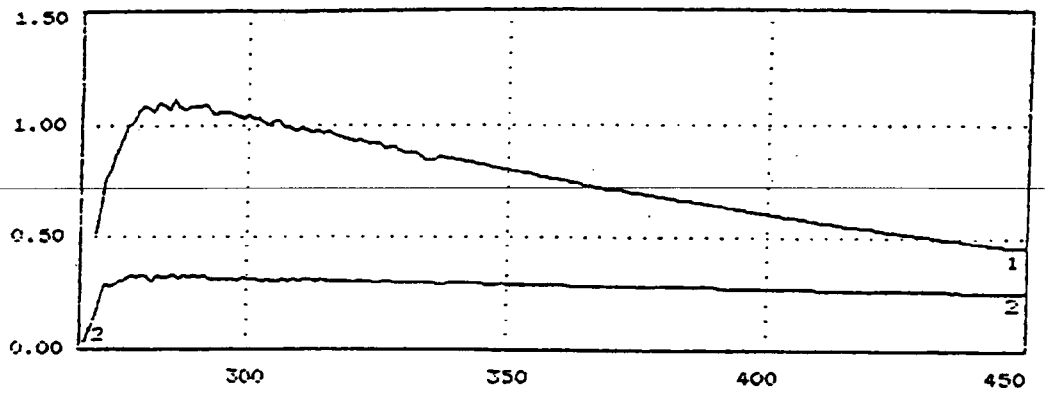
10 oldal lesz


0.60
0.40
0.20
0.00
-0.20
250
300
350
400
450
1
2
3

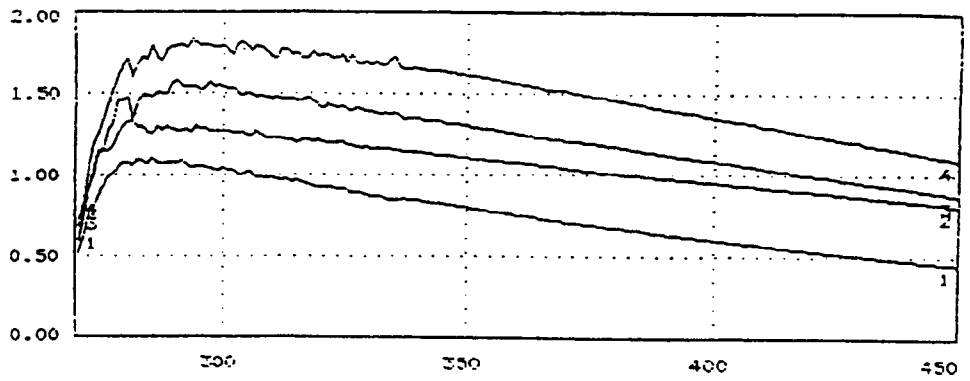
1 ábra


2.00
1.00
0.00
-1.00
250
300
350
400
450
1
2
3

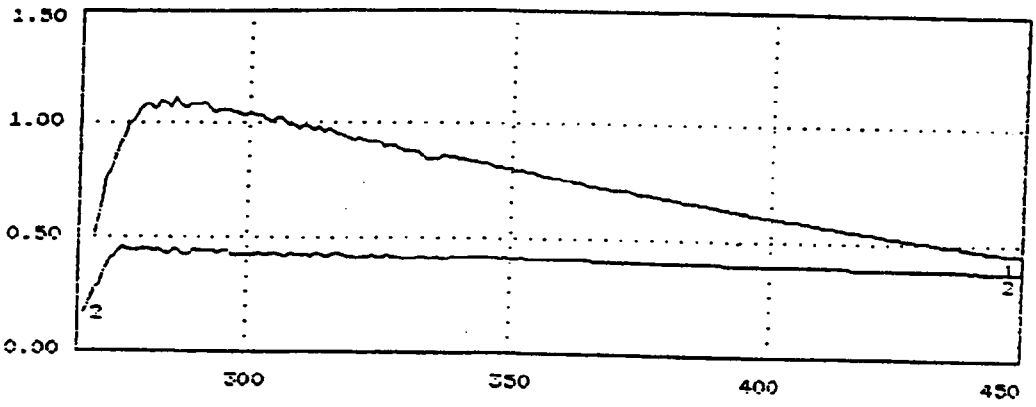
2 ábra


1.50
1.00
0.50
0.00
300
350
400
450
1
2
2

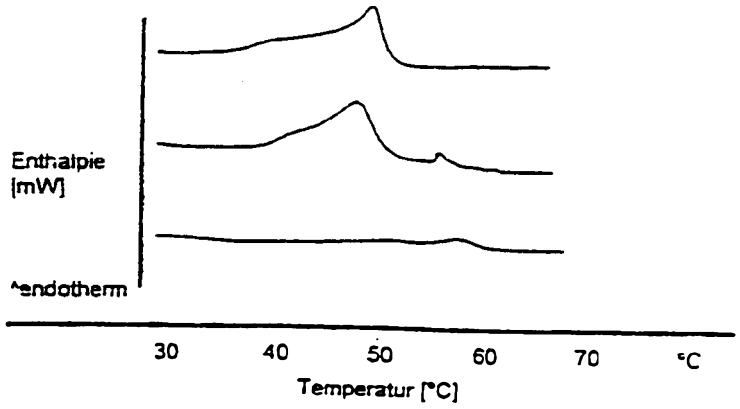
3 ábra


2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
300
350
400
450
4
3
2
1
1

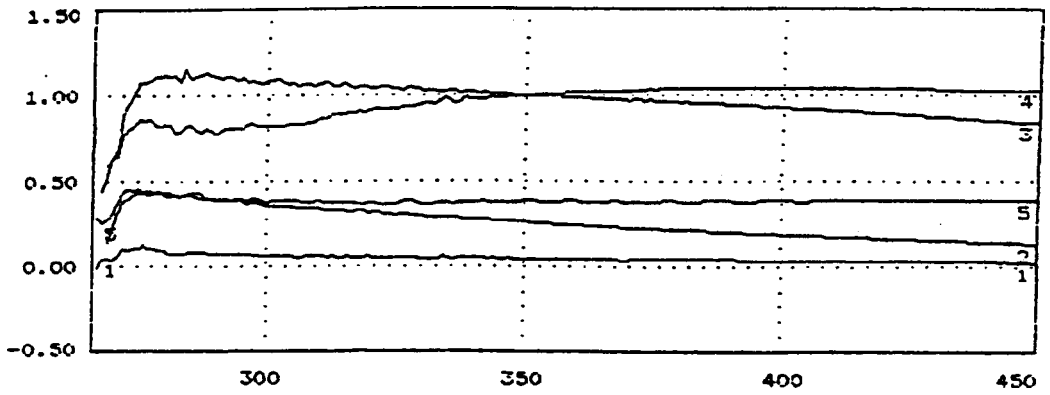
4 ábra


1.50
1.00
0.50
0.00
300
350
400
450

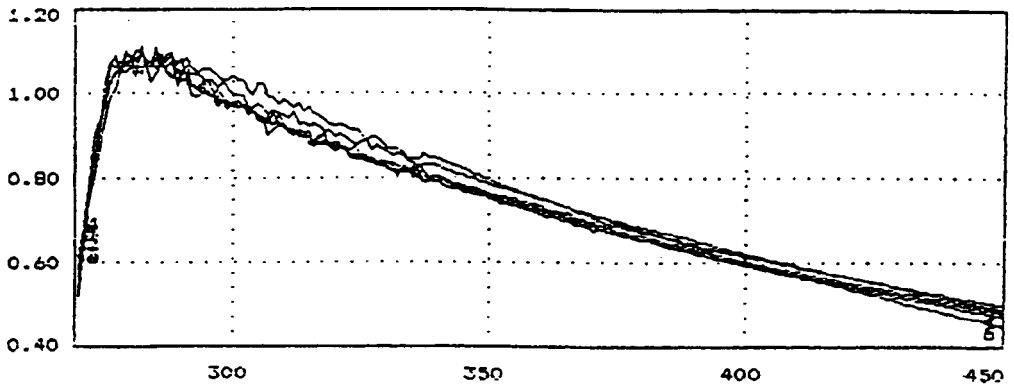
5 ábra


Enthalpie
[mW]
endotherm
30
40
50
60
70
°C
Temperatur [°C]

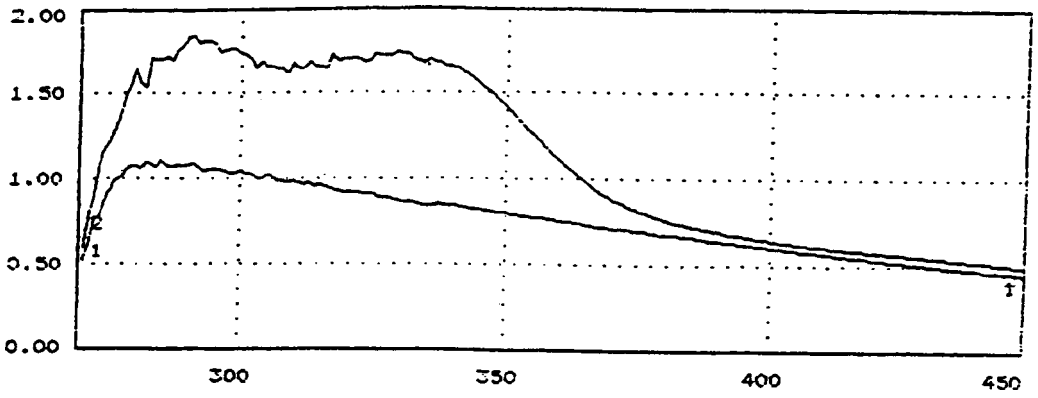
6 ábra


1.50
1.00
0.50
0.00
-0.50
300
350
400
450
4
3
5
2
1

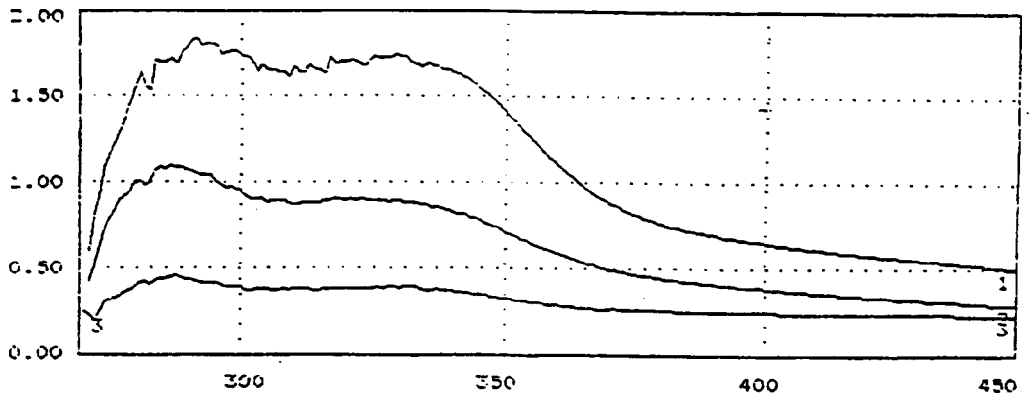
7 ábra


1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
300
350
400
450
6

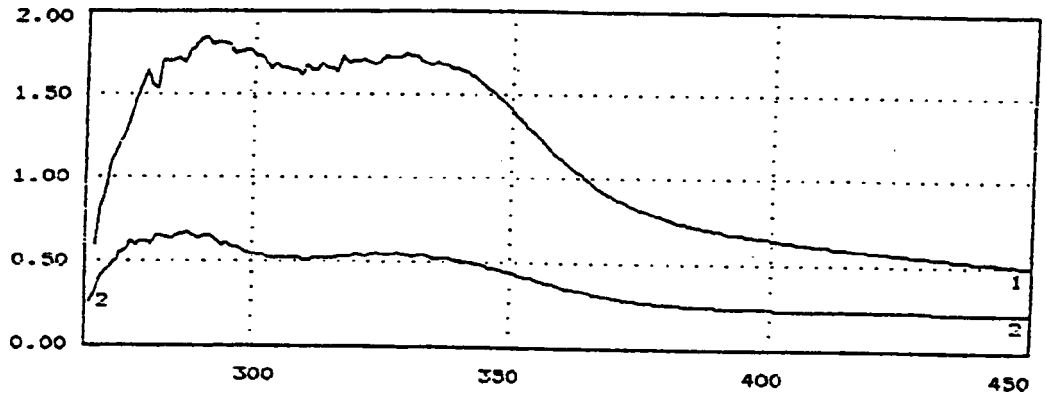
8 ábra



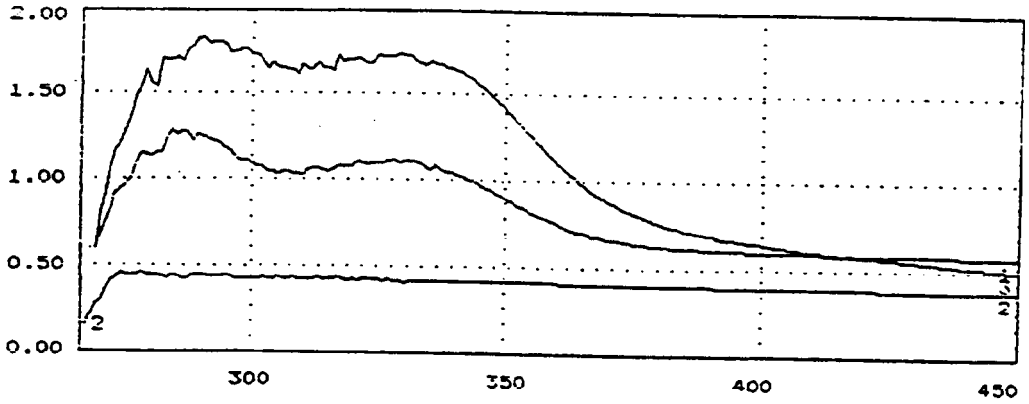
9 ábra



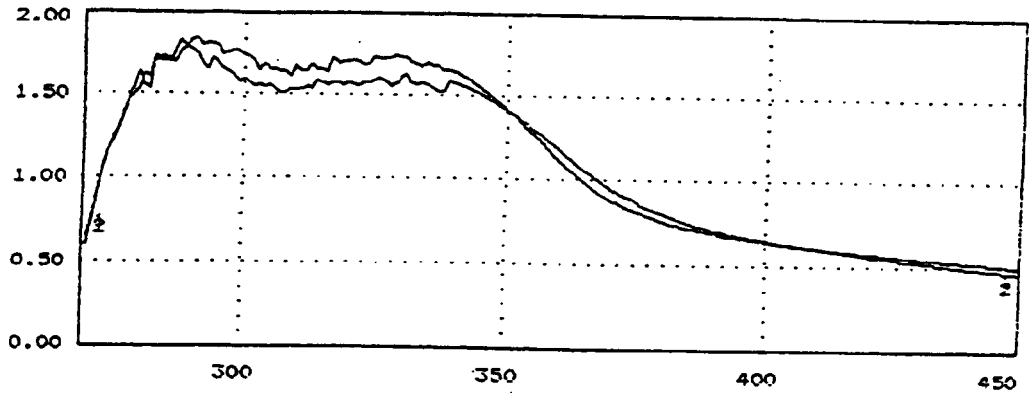
10 ábra



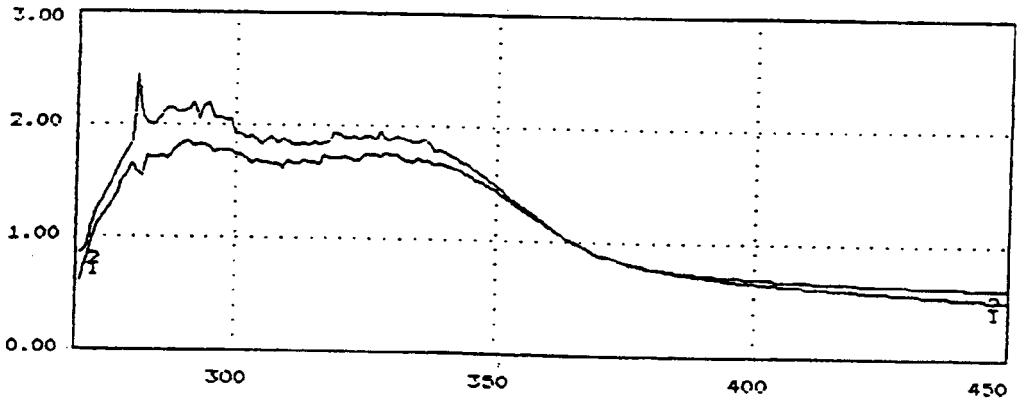
11 ábra



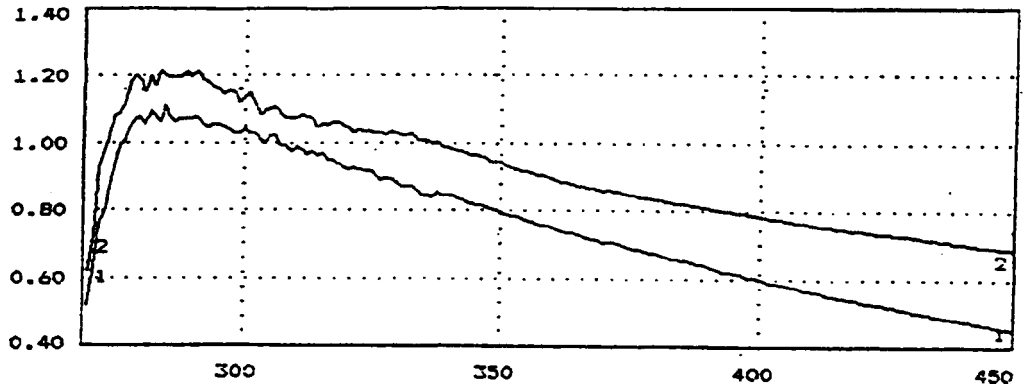
12 ábra



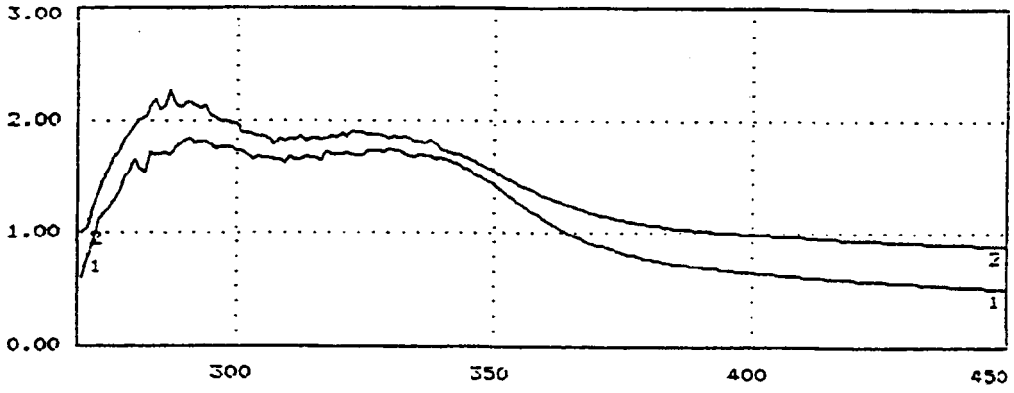
13 ábra



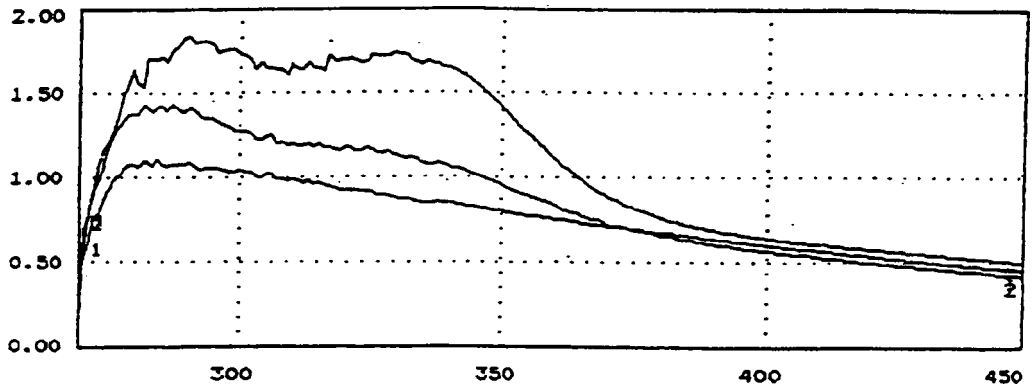
14 ábra



15 ábra



16 ábra



17 ábra

18 ábra