

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 703

(13) Druh dokumentu:

B6

(19)
ČESKÁ
REPUBLICA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: 1999-562
(22) Přihlášeno: 21.08.1996
(30) Právo přednosti: 21.08.1996 WO 1996US/9613490
(40) Zveřejněno: 14.07.1999
(Věstník č. 07/1999)
(47) Uděleno: 10.05.04
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 14.07.2004
(Věstník č. 7/2004)
(86) PCT číslo: PCT/US1996/013490
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 1998/007406

(51) Int. Cl. :⁷

A 61 K 7/48
A 61 K 31/35
A 61 K 31/38

(73) Majitel patentu:

CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER,
Cincinnati, OH, US

(72) Původce:

Kawato Junji, Omihachiman-shi, JP

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000

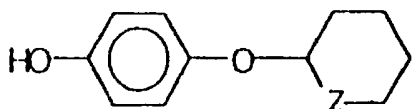
(54) Název vynálezu:

Prostředek pro bělení kůže a způsob jeho výroby, emulzní prostředek, prostředek ve formě krému a způsob bělení kůže u savců

(57) Anotace:

Prostředek pro bělení kůže, který obsahuje a) bezpečné a efektivní množství sloučeniny obecného vzorce I, v němž Z znamená atom kyslíku nebo atom síry, b) průměrně polární rozpouštědlo, c) polyhydroxyalkohol, d) pevný mastný alkohol, e) neiontové povrchově aktivní činidlo, f) vodu a g) lecitin, přičemž alespoň část shora uvedených složek a), b), c), d), e), f) a g) tvoří kapalný krystal a způsob výroby tohoto prostředku, emulzního prostředku, prostředku ve formě krému a emulze.

CZ 293703 B6



(I)

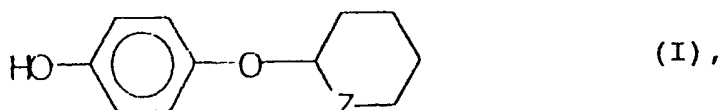
Prostředek pro bělení kůže a způsob jeho výroby, emulzní prostředek, prostředek ve formě krému a způsob bělení kůže u savců

5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká prostředku probělení kůže, který obsahuje a) bezpečné a efektivní množství sloučeniny obecného vzorce I, v němž Z znamená atom kyslíku nebo atom síry, b) průměrně polární rozpouštědlo, c) polyhydroxyalkohol, d) pevný mastný alkohol, e) neiontové povrchově aktivní činidlo, f) vodu a g) lecitin, přičemž alespoň část shora uvedených složek a), b), c), d), e), f) a g) tvoří kapalný krystal. Tento vynález se týká také způsobu výroby tohoto prostředku, emulzního prostředku, prostředku ve formě krému a způsobu bělení kůže u savců.

15 Dosavadní stav techniky

Specifický hydrochinon obecného vzorce I



20

v němž Z znamená atom kyslíku nebo atom síry, je znám jako sloučenin pro bělení kůže. Viz spis WO 95 23 780.

25

Kombinace specifických hydrochinonových derivátů a zesilovačů pronikání je popsána ve spisu WO 95 23 780.

30

Spis WO 95 23 780 popisuje zesilovače pronikání, jak je popsali Mahjour M., Mauser B., Rashidbaigi Z., a Fawzi M. B.: „Effect of Egg York Lecithins and Commercial Soybean Lecithins on in Vitro Skin Permeation of Drugs“, *Journal of Controlled Release* 1990, 14, 243 až 252. Tento časopis popisuje lecitin jako zesilovač pronikání. Neexistuje však žádný popis kapalného krystalu, který obsahuje specifické hydrochinonové deriváty a lecitin, který má účinek zvyšující pronikání.

35

Předmětem předloženého vynálezu je získat prostředek pro bělení kůže savce, které mají dobrý pronikající účinek, takže specifické hydrochinonové deriváty, které jsou účinnými činidly obsahujícími bělicí činidlo, mohou účinně pronikat a účinně pracovat.

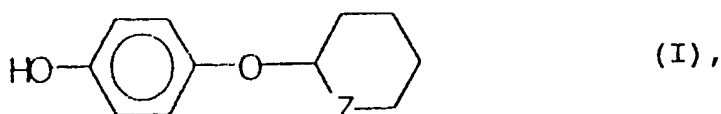
40

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká prostředku pro bělení kůže, který obsahuje

a) bezpečné a efektivní množství sloučeniny obecného vzorce I

45



v němž Z znamená atom kyslíku nebo atom síry,

b) průměrně polární rozpouštědlo,

- c) polyhydroxyalkohol,
 d) pevný mastný alkohol,
 5 e) neiontové povrchově aktivní činidlo,
 f) vodu a
 10 g) lecitin,

přičemž alespoň část shora uvedených složek a), b), c), d), e), f) a g) tvoří kapalný krystal.

15 Sloučenina obecného vzorce I má dobrý účinek při bělení kůže savců, očekává se však, že zesílí účinek pronikání sloučeniny obecného vzorce I do kůže savce. Neočekávaně bylo zjištěno, že prostředek podle vynálezu zajišťuje dobré pronikání sloučenin obecného vzorce I kůží savců.

Pojem „místní aplikace“, jak je zde používán, znamená přímé nanesení nebo postříkání na vnější kůži.

20 Pojem „bělení kůže“, jak je zde používán, znamená snížení melaninu v kůži, včetně jednoho nebo více celkových bělení základního tónu kůže, bělení hyperpigmentovaných porušení zahrnujících stařecké skvrny, melasmy, chloasmy, pihy, pozánětlivou hyperpigmentaci nebo sluncem indukované pigmentované skvrny.

25 Pojem „pevná látka“, jak se zde používá, znamená pevnou formu za teploty 25 °C a pojem „kapalina“ znamená kapalnou formu za teploty 25 °C.

30 Jak se zde používají, všechna procenta jsou hmotnostní, pokud není jinak uvedeno.

Typické příklady sloučeniny obecného vzorce jsou následující: 4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]fenol (zde dále označovaný jako THPOP) a 4-[(tetrahydro-2H-thiopyran-2-yl)oxy]fenol. Tyto sloučeniny se vyrábějí podle způsobu popsaného ve spisu WO 95 23 780.

35 Prostředek pro bělení kůže podle předloženého vynálezu obsahuje s výhodou od 0,001 do 10, výhodněji od 0,01 do 8, ještě výhodněji od 0,1 do 5 a nejméně od 0,5 do 3 % hmotn. sloučeniny obecného vzorce I jako účinné činidlo v místním prostředí.

40 Použití prostředků podle vynálezu obsahujících přes 3 % hmotn. účinné složky je výhodné pro bělení hyperpigmentovaných oblastí a dalších ploch, kde je žádoucí podstatné bělení.

45 Průměrně polární rozpouštědlo: Aby se sloučeniny obecného vzorce I rozpustily, vzhledem k tomu, že sloučeniny obecného vzorce I jsou molekuly průměrné polariry, které nejsou rozpustné ani ve velmi polárních rozpouštědlech ani ve velmi nepolárních rozpouštědlech, je nutné je rozpouštět v rozpouštědle s průměrnou polaritou. Průměrně polárními rozpouštědly by mohla být s výhodou taková rozpouštědla, která mají poměr organické části k anorganické 0,2 až 3,6, výhodněji 0,5 až 3,5. Poměr organické k anorganické části je popsán ve *Pharmaceutical Bulletin* 1954, 2(2), 163 a v *The Field of Chemical (Kagaku no Ryoiki)* 1957 (říjen), 11(10). Mezi průměrně polární rozpouštědla patří kapalné triglyceridy, jako je ricinový olej, olivový olej a triglycerid od kyseliny kaprinové/kaprylové, kosmeticky přijatelný esterový olej, jako je izopropylpalmitát, oleyoleát, 2-oktyldodecylmyristát a neopentylglykoldioktanoát (obchodní značka Cosmol 525, vyráběný firmou Nisshin Oil Mills, LTD.), kapalné mastné alkoholy, jako je oleylalkohol, izostearylalkohol, lanolinový alkohol, hexadecylalkohol, oktyldodekanolový alkohol, linoleylalkohol, linolenylalkohol, arachidylalkohol a 2-oktyldodekanol, kapalné mastné kyseliny, jako je kyselina olejová a kyselina izostearová, oktylmethoxycinnamát, cinoxát, a 2-ethylhexyl-

ester p-dimethylaminobenzoové kyseliny. Jako průměrně polární rozpouštědla se mohou používat následující neiontová povrchově aktivní činidla. I když se následující neiontová povrchově aktivní činidla používají jako průměrně polární rozpouštědla, podle předloženého vynálezu jsou nutná další neiontová povrchově aktivní činidla uvedená níže (vysvětlení v části „neiontová povrchově aktivní činidlo“ tohoto popisu). Mezi neiontová povrchově aktivní činidla jsou rozpouštědla s průměrnou polaritou patří ethery polyoxypropylenu nebo polyoxyethylenu a alifatického alkoholu, jako je polyoxypropylen(15)-stearylether a polyoxypropylenglykol(14)butylether, polyoxypropylenované nebo polyoxyethylenované ricinové oleje nebo hydrogenované ricinové oleje, jako je polyoxyethylen(3)ricinový olej a polyoxyethylen(5)hydrogenovaný ricinový olej, polyoxypropylen a polyoxyethylensorbitanové estery mastných kyselin, jako je polyoxyethylen(20)sorbitan-monooleát a sorbitantrioleát, polyoxypropylen nebo polyoxyethylensorbitové estery mastných kyselin, jako je polyoxyethylen(6)sorbitoltetraoleát, polyglycerinové nebo glyceryldioleát a glycerylmonoizostearát, polypropylen nebo polyoxyethylenglycerinové estery mastných kyselin, jako je polyoxyethylen(5)glycerylmonooleát, polyoxypropylen nebo polyoxyethylenalkylethery, jako je polyoxyethylen(2)nonylfenylether a polyoxyethylen(3)oktylfenylether.

Z průměrně polárních rozpouštědel jsou výhodnými buď kapalný triglycerid nebo kosmeticky přijatelný esterový olej, výhodnější je buď triglycerid kyseliny kaprinové/kaprylové nebo neopentylglykoldioktanoát. Účinek spočívající v dobrém pronikání se nezíská samotnými rozpouštědly s průměrnou polaritou, ale získá se pomocí uvedeného kapalného krystalu.

Množství průměrně polárního rozpouštědla závisí na množství sloučenin obecného vzorce I. Prostředek pro bělení kůže podle předloženého vynálezu však obsahuje s výhodou od 5 do 50, výhodněji od 10 do 25 % hmotn. průměrně polárního rozpouštědla.

Podle předloženého vynálezu se může používat jeden, dva nebo více druhů průměrně polárního rozpouštědla.

Polyhydroxyalkoholy: Mezi polyhydroxyalkoholy patří glycerin, diglycerin, triglycerin, polyglycerin, polypropylenglykol, polyethylenglykol, ethylenglykol, diethylenglykol, triethylenglykol, propylenglykol, dipropylenglykol, hexylenglykol, 1,3-butylenglykol, 1,4-butylenglykol, monoalkylether ethylenglykolu, monoalkylether diethylenglykolu, glukóza, maltóza, sacharóza, laktóza, xylytóza, xylitol, sorbitol, mannitol, maltitol, malbit, panthenol, pentaerythritol a kyselina hyaluronová a jejich soli. Z polyhydroxyalkoholů je výhodným glycerin.

Prostředky pro bělení kůže podle předloženého vynálezu s výhodou obsahují o 0,1 do 10, výhodněji od 0,5 do 5 % hmotn. polyhydroxylalkoholu.

Podle předloženého vynálezu se může používat jakýkoliv jeden, dva nebo více druhů polyhydroxylalkoholu.

Pevný mastný alkohol: Mezi pevné mastné alkoholy patří cetylalkohol, stearylalkohol, behenylalkohol, myristylalkohol, batylalkohol, cholesterol a fytosterol.

Výhodným pevným mastným alkoholem je cetylalkohol.

Prostředek pro bělení kůže podle předloženého vynálezu obsahuje s výhodou od 0,1 do 10, výhodněji od 0,5 do 3 % hmotn. mastného alkoholu.

Podle předloženého vynálezu se může použít jakýkoliv jeden, dva nebo více druhů pevného mastného alkoholu.

Neiontová povrchově aktivní činidla: Mezi neiontová povrchově aktivní činidla patří estery polyglycerinu s mastnými kyselinami, estery propylenglykolu a mastných kyselin, estery glycerinu s mastnými kyselinami, estery sorbitanu s mastnými kyselinami, estery cukrů s mastnými

kyselinami, estery polyoxyethylensorbitanu s mastnými kyselinami, estery polyoxyethylen-sorbitolu s mastnými kyselinami, estery polyethylenglykolu s mastnými kyselinami, estery polyoxyethylenglycerinu s mastnými kyselinami, polyoxyethylenovaný ricinový olej, polyoxyethyle-
 5 nem ztužené ricinové oleje, polyoxyethylenalkylethery, polyoxyethylenfytosteroly, polyoxy-
 ethylenpolyoxypropylenalkylethery, polyoxyethylenalkylfenylethery, polyoxyethylenlanoliny,
 polyoxyethylenlanolinalkoholy, polyoxyethylenované deriváty včelího vosku, polyethylenamidy
 mastných kyselin, deriváty polyethersilikonu a estery polyoxyethylenovaných mastných kyselin.

Neiontové povrchově aktivní činidlo by mělo být takové činidlo, které má HLB číslo od 10 do 17
 10 a které je za teploty místnosti (25 °C) pevné. Mezi výhodná neiontová povrchově aktivní činidla
 patří polyoxyethylen(40)monostearát, polyoxyethylen(21)stearylether a dekaglycerylmonostearát.

Prostředek pro bělení kůže podle předloženého vynálezu s výhodou obsahuje od 0,1 do 5,
 15 výhodněji od 0,5 do 2 % hmotn. neiontového povrchově aktivního činidla.

Podle předloženého vynálezu se může použít buď jeden druh nebo dva či více druhů neiontových
 povrchově aktivních činidel.

Voda: Prostředek pro bělení kůže podle předloženého vynálezu obsahuje s výhodou od 40 do 90,
 20 výhodněji od 60 do 80 % hmotn. vody.

Lecitin: Lecitin je přírodní produkt, který je odvozen od sójového bobu nebo vaječného žloutku.

Prostředek pro bělení kůže podle předloženého vynálezu s výhodou obsahuje od 0,5 do 5, výhod-
 25 něji od 2 do 3 % hmot. lecitinu.

V další části jsou popsána kombinovaná účinná činidla.

A. Sluneční filtry a sluneční bloky: Regulace ztmavnutí kůže pocházející od vystavení kůže účin-
 30 ku ultrafialového světla, lze dosáhnout použitím kombinací účinných činidel pro bělení kůže spolu
 se slunečními filtry nebo bloky. Mezi užitečné sluneční bloky patří například oxid zinečnatý
 a oxid titaničitý.

Ultrafialové světlo je převládající příčinou tmavnutí kůže. Pro účely bělení kůže je tedy žádoucí
 35 kombinace činidla pro bělení kůže spolu s UFA a/nebo UFB slunečním filtrem.

Pro použití v kombinaci s činidlem bělícím kůži jsou vhodná rozmanitá konvenční sluneční
 filtrační činidla. A. Segarin a spol., v kapitole VIII, strany 189 a následující, v *Cosmetics Science
 and Technology* popisuje četná vhodná činidla. Mezi specifické příklady vhodných činidel typu
 40 slunečních filtrů patří například p-aminobenzoová kyselina a její soli a její deriváty (ethyl,
 izobutyl, glycerylestery: p-dimethylaminobenzoová kyselina), anthraniláty (tj. o-aminobenzoáty:
 methyl, menthyl, fenyl, benzyl, fenethyl, linalyl, terpinyl a cyklohexenylestery), salicyláty (amyl,
 fenyl, benzyl, menthyl, glyceryl a dipropylglykolestery), deriváty kyseliny skořicové (methyl
 a benzylestery, butylcinnamoylpyruvát), deriváty dihydroxyskořicové kyseliny (umbelliferon,
 45 methylumbelliferon, methylaceto-umbelliferon), deriváty trihydroxyskořičové kyseliny (esculetin,
 methylesculetin, dafnetin a glukosidy, esculin a dafnin), uhlovodíky (difenylbutadien,
 stilben), dibenzalaceton a benzalacetofenon, naftosulfonáty (sodné soli 2-naftol-3,6-disulfonové
 kyseliny a 2-naftol-6,8-disulfonové kyseliny), dihydroxynaftoová kyselina a její soli, o- a p-
 hydroxybifenyldisulfonáty, deriváty kumarinu (7-hydroxy-, 7-methyl-, 3-fenyl-), diazoly (2-
 50 acetyl-3-bromindazol, fenylbenzoxazol, methylnaftoxazol, různé arylbenzothiazoly), soli chini-
 nu (hydrogensíran, síran, chlorid, oleát a tannát), chinolinové deriváty (8-hydroxychinolinové
 benzofenony, kyselina močová a kyselina vilomočová, kyselina tanninová a její deriváty (např.
 hexaethylether), (butylkarbotol)(6-propylpiperonyl)ether, hydrochinon, benzofenony (oxy-
 benzen), sulizobenzen, dioxybenzen, benzoescorcinol, 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzofenon, 2,2'-

dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzofenon, oktabenzon, 4-izopropylidibenzoylmethan, butylmethoxydibenzoylmethan, etokrylen a 4-izopropyl-di-benzoylmethan.

Z nich je výhodný 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamát, 4,4'-terc.butylmethoxydibenzoylmethan, 2-hydroxy-4-methoxybenzofenon, oktyldimethyl-p-aminobenzoová kyselina, digaloyltrioléat, 2,2-dihydroxy-4-methoxybenzofenon, ethyl-4-(bis-hydroxypropyl)-aminobenzoát, 2-ethylhexyl-2-kyan-3,3-difenylakrylát, 2-ethylhexylsalicylát, glyceryl-p-aminobenzoát, 3,3,5-trimethylcyklohexylsalicylát, methylanthranilát, p-dimethylaminobenzoová kyselina nebo aminobenzoát, 2-ethyl-dimethyl-amino-benzoát, 2-fenylbenzimidazol-5-sulfonová kyselina, 2-(p-dimethylaminofenyl)-5-sulfobenzoxazová kyselina a směsi těchto sloučenin.

Výhodnější sluneční filtry použitelné v prostředcích užitečných podle předloženého vynálezu jsou 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamát, butylmethoxydibenzoylmethan, 2-hydroxy-4-methoxybenzofenon, oktyldimethyl-p-aminobenzoová kyselina a jejich směsi.

Zvláště užitečné v těchto prostředcích jsou také sluneční filtry, jako jsou ty, které jsou popsány v patentu US 4 937 370 (Sabatelli), vydaném 26. června 1990, a v patentu US 4 999 186, vydaném 12. března 1991 (Sabatelli a Spirnak), oba jsou zde zahrnuty jako odkazy. Sluneční filtry zde popsané mají v jedné molekule dvě různé chromoforové části, které vykazují různá absorpční spektra ultrafialového záření. Jedna z těchto chromoforových částí absorbuje převážně v oblasti UFB záření a druhá absorbuje silně v oblasti UFA záření.

Výhodnými členy této skupiny činidel typu slunečních filtrů jsou ester 4-N,N-(2-ethylhexyl)-methylaminobenzoové kyseliny s 2,4-dihydroxybenzofenonem, ester N,N-di(2-ethylhexyl)-4-aminobenzoové kyseliny se 4-hydroxydibenzoylmethanem, ester 4-N,N-(2-ethylhexyl)methylaminobenzoové kyseliny se 4-hydroxydibenzoylmethanem, ester 4-N,N-(2-ethylhexyl)methylaminobenzoové kyseliny s 2-hydroxy-4-(2-hydroxyethoxy)benzofenonem, ester 4-N,N-(2-ethylhexyl)-methylaminobenzoové kyseliny se 4-(2-hydroxyethoxy)dibenzoylmethanem, ester N,N-di-(2-ethylhexyl)-4-aminobenzoové kyseliny s 2-hydroxy-4-(2-hydroxyethoxy)benzofenonem a ester N,N-di-(2-ethylhexyl)-4-aminobenzoové kyseliny se 4-(2-hydroxyethoxy)-dibenzoylmethanem a jejich směsi.

V prostředcích užitečných podle předloženého vynálezu se může používat bezpečné a efektivní množství slunečního filtru. Činidlo typu slunečního filtru musí být slučitelné s činidlem bělicím kůži. Prostředek s výhodou obsahuje od 1 do 20, výhodněji od 2 do 10 % hmotn. činidla typu slunečního filtru. Přesná množství budou záviset na zvoleném slunečním filtru a na žádaném faktoru ochrany proti slunci (SPF).

Do prostředků užitečných podle předloženého vynálezu se může přidávat činidlo pro zlepšení podstaty těchto prostředků pro kůži, zvláště pro zvýšení jejich odolnosti proti umytí vodou nebo otření. Výhodným činidlem, které poskytuje tento účinek, je kopolymer ethylenu a kyseliny akrylové. Prostředky obsahující tento kopolymer jsou popsány v patentu US 4 663 157 Brocka, vydaném 5. května, 1987, který je zde zahrnut jako odkaz.

B. Protizánětlivá činidla: Ve výhodném prostředku pro bělení kůže užitečném podle předloženého vynálezu je jako účinná složka spolu s činidlem bělicím kůži zahrnuto také protizánětlivé činidlo. Zahrnutí protizánětlivého činidla zvyšuje účinky těchto prostředků při bělení kůže. Protizánětlivé činidlo chrání silně v UFA tradiční oblasti (i když poskytuje také jistou ochranu v UFB oblasti). Místní použití protizánětlivých činidel snižuje ztmavnutí pokožky pocházející od chronického vystavení účinkům UF záření (viz patent US 4 847 071; Bissett, Bush a Chatterjee), vydaný 11. července 1989, zahrnutý zde jak odkaz, a patent US 4 847 069 (Bissett a Chatterjee, vydaný 11. července 1989, zahrnutý zde jako odkaz).

Do prostředků užitečných podle předloženého vynálezu se může přidávat bezpečné a efektivní množství protizánětlivého činidla, s výhodou od 0,1 do 10, výhodněji od 0,5 do 5 % hmotn.

z hmotnosti prostředku. Přesné množství protizánětlivého činidla, které se v prostředcích používá, bude záviset na příslušném používaném protizánětlivém činidlu, protože tato činidla se velice liší svojí účinností.

5 Mohou se používat steroidní protizánětlivá činidla, mezi která patří, ale bez omezení na ně, kortikosteroidy, jako je hydrokortikosteron, hydroxytriamcinolon, alfa-methyl-dexamethason, dexamethasonfosfát, beklomethasonpropionát, klobetasolvalerát, desonid, desoxymethason, desoxakortikosteronacetát, dexamethason, dichlorison, difluorasondiacetát, diflukortolonvalerát, fluadrenolon, flukrolonacetonid, fludrokortison, flumethasonpivalát, fluosinolonacetonid, 10 fluocinonid, flukortinbutylester, fluokortolon, hydrokortisonacetát, hydrokortisonbutyrát, methylprednisolon, triamcinolonacetonid, klortison, kortodoxon, fluocetonid, fludrokortison, difluorosendiacetát, fluradrenolonacetonid, medryson, amcinafel, amcinafid, betamethason a rovnováha jeho esterů, chlorprednison, chlorprednisonacetát, klokortelon, klescison, dichlorison, difluprednat, flukloronid, fluonisolid, fluormethason, fluperolon, fluprednisolon, hydrokortisonvalerát, 15 hydrokortisoncyklopentylpropionát, hydrokortamát, meprednison, paramethason, prednisolon, prednison, beklomethasondipropionát, triamcinolon a jejich směsi. Výhodným steroidním protizánětlivým činidlem pro použití zde je hydrokortison.

Mezi druhou skupinu protizánětlivých činidel, která jsou užitečná v těchto prostředcích, patří 20 nesteroidní protizánětlivá činidla. Odborníkům z oblasti techniky jsou dobře známy rozmanité sloučeniny zahrnuté v této skupině. Pro podrobný popis chemické struktury, syntézy, vedlejších účinků atd. nesteroidních protizánětlivých činidel lze odkázat na standardní texty, mezi které patří *Anti-inflammatory and Anti-rheumatic Drugs*, K. D. Rainsford, díl I až III, CRC Press, Boca Raton 1985, a *Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology*, I. R. A. Scherrer a spol., Academic Press, New York 1974. 25

Mezi specifická nesteroidní protizánětlivá činidla užitečná v prostředku podle vynálezu patří, ale bez omezení na ně:

30 1) oxikamy, jako je piroxikam, izonikam, tenoxikam, sudoxikan a CP-14,304,

2) salicyláty, jako je aspirin, disalcid, benorylát, trilisát, safapryn, solprin, diflunisal a fendosal,

3) deriváty kyseliny octové, jako je diklofenac, fenklofenac, indomethacin, sulindac, tolmetin, 35 izoxepac, fluorfenac, tiopinac, zidometacinon, acematacin, fentiazec, zomepiract, clidanac, oxepinac a felbinac,

4) fenamáty, jako je mefenamová, meklofenamová, flufenamová, niflumová a tolfenamová kyselina, 40

5) deriváty kyseliny propionové, jako je ibuprofen, naproxen, benozaprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, funbufen, indoprofen, pirprofen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, miroprofen, tioxaprofen, suprofen, a alminoprofen a traprofenová kyselina, a

45 6) pyrazoly, jako je fenybutazon, oxyfenbutazon, feprazon, azapropazon a trimethazon.

Mohou se používat také směsi těchto nesteroidních protizánětlivých činidel stejně jako farmaceuticky přijatelné soli a estery těchto činidel. Například pro místní aplikaci je zvláště užitečný etofenamát, deriváty kyseliny flufenamové. Z nesteroidních protizánětlivých činidel jsou výhodnými 50 ibuprofen, naprofen, flufenamová kyselina, mefenamová kyselina, meklofenamová kyselina, piroxikam a felbinac. Nejvýhodnější jsou ibuprofen, naproxen a flufenamová kyselina.

Jinou skupinou protizánětlivých činidel, která jsou užitečná v těchto prostředcích, jsou protizánětlivá činidla popsána v patentu US 4 708 966 Loomanse a spol., vydaném 24. listopadu 55 1987. Tento patent popisuje skupinu nesteroidních protizánětlivých sloučenin, která obsahuje

specificky substituované fenylové sloučeniny, zvláště substituované deriváty 2,6-di-terc.butylfenolu. Například užitečnými ve způsobech podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny vybrané ze 4-(4'-pentin-3'-on)-2,6-di-terc.butylfenolu, 4-(5'-hexinoyl)-2,6-di-terc.butylfenolu, 4-((S)-(-)-3'-methyl-5'-hexinoyl)-2,6-di-terc.butylfenolu, 4-((R)-(+)-3'-methyl-5'-hexinoyl)-2,6-di-terc.butylfenolu a 4-(3',3'-dimethoxypropionyl)-2,6-di-terc.butylfenolu. Nejvýhodnější je 4-(5'-hexinoyl)-2,6-di-terc.butylfenol.

Ještě jinou skupinou protizánětlivých činidel, která jsou užitečná v těchto prostředcích, jsou sloučeniny popsané v patentu US 4 912 248 Muellera, vydaném 27. března 1990. Tento patent popisuje sloučeniny a diastereomerní směsi specifických 2-naftylovou skupinu obsahujících esterových sloučenin, zvláště sloučenin esteru naproxenu a naproxolu, které mají dvě nebo více chirálních center. Užitečné podle předloženého vynálezu jsou například sloučeniny vybrané z (S)-naproxen-(S)-2-butylesteru, (S)-naproxen-(R)-2-butylesteru, (S)-naproxol-(R)-2-methyl-butyrátu, (S)-naproxol-(S)-2-methylbutyrát, diastereomerních směsí (S)-naproxen-(S)-2-butylesteru a (S)-naproxen-(R)-2-butylesteru a diastereomerních směsí (S)-naproxol-(R)-2-methyl-butyrátu a (S)-naproxol-(S)-methylbutyrátu.

A konečně, ve způsobech podle předloženého vynálezu jsou užitečná také tak zvaná „přirozená“ protizánětlivá činidla. Může se používat například vosk kandelila, alfa-bisabolol, aloe vera, Manjistha (extrakt z rostlin rodu *Rubia*, zvláště *Rubia Cordifolia*), a Guggal (extrakt z rostlin rodu *Commiphora*, zvláště *Commiphora Mukul*).

Jiný výhodný prostředek užitečný v předloženém vynálezu obsahuje činidlo probělení kůže, sluneční filtr a protizánětlivé činidlo společně pro bělení kůže v takových množstvích, která jsou shora popsána individuálně pro každou složku.

C. Antioxidační činidla/vychytávače radikálů: Ve výhodném prostředku pro bělení kůže užitečném podle předloženého vynálezu je jako užitečné činidlo spolu s činidlem bělicím kůže zahrnuto antioxidační činidlo/vychytávač radikálů. Zahrnutí antioxidačního činidla/vychytávače radikálů zvyšuje účinek bělení kůže tímto prostředkem.

K prostředku podle předloženého vynálezu se může přidat bezpečné a účinné množství antioxidačního činidla/vychytávače radikálů, s výhodou v množství od 0,1 do 10, výhodněji od 1 do 5 % hmotn. z hmotnosti prostředku.

Mohou se používat taková antioxidační činidla/vychytávače radikálů, radikálů, jako je kyselina askorbová (vitamin C) a její soli, tokoferol (vit. E), tokoferolsorbát, jiné estery tokoferolu, butylované hydrobenzoové kyseliny a jejich soli, 6-hydroxybutylované hydrobenzoové kyseliny a jejich soli, 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-karboxylová kyselina (komerčně dostupná pod obchodním názvem Trolox), kyselina galová a její alkylestery, zvláště propylgalát, kyselina močová a její soli a alkylestery, kyselina sorbová a její soli, askorbylestery mastných kyselin, aminy (např. N,N-diethylhydroxylamin, aminoguanidin), merkaptionové sloučeniny (např. glutathion) a dihydroxyfumarová kyselina a její soli.

Ve výhodném prostředku užitečném podle předloženého vynálezu prostředku obsahují jedno, jakákoliv dvě nebo všechna tři činidla zahrnující činidlo typu slunečního filtru, protizánětlivé činidlo a/nebo antioxidační činidlo/činidlo typu vychytávače radikálů, která jsou v prostředku zahrnuta společně s činidlem bělicím kůži. Zahrnutí dvou nebo všech třech těchto činidel spolu s činidlem bělicím kůži zvyšuje účinek bělení kůže tímto prostředkem.

D. Chelatační činidla: Ve výhodném prostředku užitečném podle předloženého vynálezu je jako účinné činidlo spolu s činidlem bělicím kůži zahrnuto chelatační činidlo. Pojem „chelatační činidlo“, jak se zde používá, znamená účinné činidlo, které je schopno odstranit ion kovu ze systému vytvořením komplexu tak, že ion kovu se nemůže snadno účastnit v chemických reakcích nebo je katalyzovat. Zahrnutí chelatačního činidla do prostředku zvyšuje bělicí účinky prostředku.

K prostředkům užitečným podle vynálezu se může přidávat bezpečné a účinné množství chelatačního činidla, s výhodou od 0,1 do 10, výhodněji od 1 do 5 % hmot. z hmotnosti prostředku. Chelatační činidla užitečná v prostředcích jsou popsána v USA patentové přihlášce č. 619 805 (Bissett, Bush a Chatterjee), podané 27. listopadu 1990 (která je pokračováním USA patentové přihlášky č. 251 910, podané 4. října 1988), USA patentové přihlášce č. 514 892 (Bush a Bissett), podané 26. dubna 1990, a USA patentové přihlášce č. 657 847 (Bush, Bussett a Chatterjee), podané 25. února 1991; všechny jsou zde zahrnuty jako odkaz. Výhodnými chelatačními činidly užitečnými v prostředcích podle předloženého vynálezu jsou furildioxim a jeho deriváty.

Ve výhodném prostředku užitečném podle předloženého vynálezu prostředky obsahují jedno, jakékoli dvě, jakékoliv tři nebo všechna čtyři činidla zahrnující činidlo typu slunečního filtru, protizánětlivé činidlo, antioxidační činidlo/činidlo typu vychytávače radikálů a/nebo chelatační činidlo, která jsou v prostředku zahrnuta společně s činidlem bělicím kůži. Zahrnutí dvou, tří nebo všech čtyř těchto činidel spolu s činidlem bělicím kůže zvyšuje účinek bělení kůže tímto prostředkem.

E. Retinoidy: Ve výhodném prostředku užitečném podle předloženého vynálezu je jako účinná složka spolu s činidlem bělicím kůži zahrnuta kyselina retinová. Zahrnutí retinoidu zvyšuje bělicí účinek prostředku. K prostředkům podle vynálezu se může přidávat bezpečné a účinné množství retinoidu, s výhodou do 0,001 do 2, výhodněji od 0,01 do 1 % hmotn. z hmotnosti prostředku. „Retinoid“, jak se zde používá, zahrnuje všechny přírodní a/nebo syntetické analogy vitamínu A nebo sloučeniny podobné retinolu, které mají biologické izomery a stereoizomery těchto sloučenin, jako je all-trans-retinová kyselina a 13-cis-retinová kyselina.

Ve výhodném prostředku užitečném podle předloženého vynálezu prostředku obsahují jedno, jakákoliv dvě, jakákoliv tři, jakákoliv čtyři a/nebo všech pět činidel zahrnující činidlo typu slunečního filtru, protizánětlivé činidlo, antioxidační činidlo/činidlo typu vychytávače radikálů, chelatační činidlo a/nebo retinoid, která jsou v prostředku zahrnuta společně s činidlem bělicím kůži. Zahrnutí dvou, tří, čtyř nebo všech pěti těchto činidel spolu s činidlem bělicím kůži zvyšuje účinek bělení kůže tímto prostředkem.

Jiné případné složky: mezi další případné složky patří zahušťovací činidla, jako je karboxyvinylolový polymer, ochranná činidla, kapalné a pastové pigmenty, astrigentní činidla, pufrý, parfémy, činidla filtrující infračervené záření, amfoterní a pevné amorfny tuky, vitaminy, živiny a činidla upravující pocit na kůži.

Užitečnými činidly upravujícími pocit na kůži jsou beta-glycyrrheová kyselina a její deriváty, rostlinné extrakty, alantoin, kolagen a extrakt a ošetřená elastinová vlákna.

Místní prostředky užitečné podle předloženého vynálezu se mohou vyrábět v produktech typu emulzí. Mezi ně patří, ale ne s omezením na ně, mléčné lotiony, krémy a masti.

Produkt typu emulze obsahuje kapalný krystal obsahující sloučeninu obecného vzorce I, průměrně polární rozpouštědlo, polyhydroxyalkohol, mastný alkohol, neiontové povrchově aktivní činidlo, vodu a lecitin.

Emulze podle předloženého vynálezu obvykle obsahují kosmeticky přijatelné vodné nebo organické rozpouštědlo, jako je ethanol, izopropanol, sorbitolové estery a jejich směsi, a tuk nebo olej. Tuky a oleje mohou být původu živočišného, rostlinného, mohou pocházet z nafty a mohou být přírodní nebo syntetické (tj. vyrobené člověkem).

Emulze může obsahovat také protipěnové činidlo pro minimalizování pění po aplikaci na kůži. Mezi protipěnová činidla patří silikony s vysokou molekulovou hmotností a další materiály dobře známé v oblasti techniky pro toto použití.

Emulze s výhodou obsahují silikon, který dává kůži výhodný pocit. Tyto silikony mají obvykle nízkou molekulovou hmotnost. Mezi vhodné silikony patří cyklomethikony, dimethikony a směsi, jako je kapalina Dow Corning 200 (zvláště 10 cs) a Dow Corning Q2-1401. Tyto silikony jsou komerčně dostupné od Dow Corning Corp., Midland, Mi.

Prostředky pro bělení kůže podle předloženého vynálezu mohou obsahovat místní kosmeticky přijatelná změkčovadla. Pojem „změkčovadlo“, jak se zde používá, označuje materiál používaný pro prevenci nebo zmírnění suchosti stejně jako pro ochranu kůže. Jsou známa a mohou se zde používat rozmanitá vhodná změkčovadla. Sagarin: *Cosmetic, Science and Technology*, druhé vydání, 1972, 1, 32 až 43, který je zde zahrnut jako odkaz, popisuje četné příklady materiálů vhodných jako změkčovadla. Kosmetická činidla pro bělení kůže podle předloženého vynálezu typicky obsahují od 5 do 50, s výhodou od 10 do 25 % hmotn. změkčovadla.

Způsoby bělení kůže u savců: Předložený vynález se týká také způsobů bělení kůže u savců, které se vyznačují tím, že zahrnují místní aplikaci prostředku pro bělení kůže podle předloženého vynálezu. Množství účinné složky a frekvence aplikace bude velmi záviset na barvě kůže, která již existuje u daného subjektu, na rychlosti dalšího tmavnutí kůže a na žádané úrovni vybělení.

Bezpečné a účinné množství činidla pro bělení kůže v místním prostředku se aplikuje obecně v množství 1 až 10 mg na cm^2 kůže při aplikaci, s výhodou od 2 do 8, výhodněji od 3 do 7 a s výhodou také od 4 do 5 mg/cm^2 kůže. Aplikace se s výhodou provádí v rozmezí od čtyřikrát denně do dvakrát za týden, výhodněji od třikrát denně do jednou ob den, ještě výhodněji od jednou do dvakrát denně. Pro bělicí účinek na kůži nižších živočichů je potřeba aplikace provádět alespoň 5 dnů. Pro to, aby byl vidět účinek u člověka, je potřeba aplikace po dobu alespoň jednoho měsíce. Po dosažení vybělení se frekvence a dávkování může snížit na udržování úroveň, jako je požadováno. Toto udržování se mění podle jednotlivce, s výhodou je však ale od 1/10 do 1/2, s výhodou od 1/5 do 1/3 původní dávky a/nebo frekvence, podle potřeby.

Výhodný způsob bělení kůže u savců podle předloženého vynálezu zahrnuje aplikaci prostředku pro bělení kůže podle předloženého vynálezu, který dále obsahuje bezpečné a efektivní množství jednoho nebo více činidel z činidel typu slunečních filtrů, protizánětlivého činidla, antioxidačního činidla/vychytávače radikálů, chelatačního činidla a/nebo retinoidu. Činidlo typu slunečního filtru se aplikuje s výhodou v množství od 0,01 mg do 0,1 mg na cm^2 kůže. Protizánětlivé činidlo se s výhodou aplikuje v množství od 0,005 do 0,5 mg, výhodněji od 0,01 do 0,1 mg na cm^2 kůže. Antioxidační činidlo/vychytávač radikálů se s výhodou aplikuje v množství od 0,01 do 1,0 mg, výhodněji od 0,05 do 0,5 mg na cm^2 kůže. Chelatační činidlo se s výhodou aplikuje v množství od 0,001 do 1,0, výhodněji od 0,01 do 0,5, ještě výhodněji od 0,05 do 0,1 mg na cm^2 kůže. Retinoid se s výhodou aplikuje v množství od 0,001 do 0,5 mg, výhodněji od 0,005 do 0,1 mg na cm^2 kůže. Činidlo bělicí kůži se s výhodou aplikuje v množství od 0,001 mg do 2 mg, výhodněji od 0,01 do 1 mg na cm^2 kůže na aplikaci.

Způsob výroby prostředku pro bělení kůže podle předloženého vynálezu: Prostředek pro bělení kůže podle předloženého vynálezu, který obsahuje kapalný krystal, se může vyrábět například těmito stupni:

i) smíchání bezpečného a efektivního množství sloučeniny obecného vzorce I, průměrně polárního rozpouštědla, mastného alkoholu, neiontového povrchově aktivního činidla a lecitinu za teploty 60 až 100 °C, takže se získá směs 1, a

ii) smíchání polyhydroxyalkoholu a vody se směsí 1, přičemž se teplota udržuje na 45 až 100 °C.

Směs získaná podle shora uvedených stupňů i) a ii) se obvykle ochladí na teplotu místnosti.

Konvenčním způsobem se může přimíchat další složka. Obvykle se však složky rozpustí v oleji mohou přidávat ve shora uvedeném stupni i) a složky rozpustné ve vodě se mohou přidávat ve shora uvedeném stupni ii).

- 5 Kapalným krystal lze detekovat pozorováním tvaru kapalného krystalu polarizačním mikroskopem.

Příklady provedení vynálezu

- 10 Následující příklady dále popisují a demonstrují provedení v rozsahu předloženého vynálezu. Tyto příklady jsou uvedeny pouze jako ilustrace. Nejsou zkonstruovány jako omezení předloženého vynálezu, protože je možné mnoho jiných různých variací, aniž by se tyto odchýlily od rozsahu vynálezu.

- 15 Testovací příklad 1

Způsob výroby kontrolního prostředku

- 20 THPOP se rozpustí v polypropylenglykol(14)butyletheru (THPOP fáze 1). Odděleně se při 70 °C rozpustí polyoxyethylen(2)stearylalkohol, polyoxyethylen(2)stearylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, cyklomethikon a askorbylpalmitát a směs se dobře promíchá. Pak se přidá THPOP fáze 1 a směs se neustále míchá (THPOP fáze 2).

- 25 V jiné nádobě se při 70 °C rozpustí všechny další složky než shora uvedené (vodná fáze). THPOP fáze 2 a vodná fáze se spolu dobře promíchají a nechají se ochladit. Získá se tak emulze oleje ve vodě (o/w emulze). Složení kontroly je uvedeno v tabulce 1.

Způsob výroby testovacího prostředku č. 1

- 30 THPOP, triglycerit kaprylové/kaprinové kyseliny (Migyol 812), cetylalkohol, polyoxyethylen(40)monostearát a lecitin se spolu smíchají a zahřejí se na 70 °C. Potom se za míchání přidá deionizovaná voda a glycerin a směs se emulguje. Potom se za míchání emulgovaná směs ochladí na teplotu místnosti, takže se získá emulze s kapalným krystalem. Emulze s kapalným krystalem a všechny další složky než shora uvedené se pak spolu smíchají, takže se získá prostředek č. 1. Složení prostředku č. 1 je uvedeno v tabulce 2.

Způsob výroby testovacího prostředku č. 2

- 40 THPOP, neopentylglykoldioktanoát (Cosmol 525), cetylalkohol, polyoxyethylen(40)monostearát a lecitin se spolu smíchají a zahřejí se na 70 °C. Potom se zamíchání přidá deionizovaná voda a glycerin a směs se emulguje. Potom se emulgovaná směs za míchání ochladí na teplotu místnosti, takže se získá emulze s kapalným krystalem. Emulze s kapalným krystalem a všechny další složky než shora uvedené se pak spolu smíchají, takže se získá prostředek č. 2. Složení prostředku č. 2 je uvedeno v tabulce 3.

45

Tabulka 1

Kontrola (emulze olej ve vodě)

5

složka	množství (% hmotn.)
deionizovaná voda	75,70
1N kyselina chlorovodíková	2,30
triethanolamin	1,40
fosforečnan-askorbát hořečnatý	0,10
disiřičitan sodný	0,05
dvojsodná sůl EDTA	0,05
polyoxyethylen(21)stearylalkohol(21)	2,00
polyoxyethylen(2)stearylalkohol (2)	1,00
polypropylenglykol(14)butylether	7,50
cetylalkohol	3,00
stearylalkohol	1,50
cyklomethikon	1,00
askorbylpalmitát	0,10
THPOP	3,00
butylenglykol	1,00
Glydant Plus	0,30

(„Glydant Plus“ je dimethylol-5,5-dimethylhydantoin (a) jodpropinylbutylkarbamát.)

10 Tabulka 2

Prostředek č. 1

složka	množství (% hmotn.)
lecitin	3,00
polyoxyethylen(40)monostearát (Myrj 52)	1,00
cetylalkohol	1,00
triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové (Migyol 812)	15,00
D-delta-tokoferol	0,10
glycerin	5,00
propylparaben	0,10
methylparaben	0,20
THPOP	3,00
deionizovaná voda	69,13
disiřičitan sodný	0,08
siřičitan sodný	0,20
hydroxid sodný	0,59
karboxyvinylový polymer (Carbool 980)	1,00
benzylalkohol	0,60

15

Tabulka 3

Prostředek č. 2

5

složka	množství (% hmotn.)
lecitin	3,00
polyoxyethylen(40)monostearát (Myrj 52)	1,00
cetylalkohol	1,00
neopentylglykoldioktanoát (Cosmol 525)	21,00
D-delta-tokoferol	0,10
glycerin	5,00
propylparaben	0,10
methylparaben	0,20
THPOP	3,00
deionizovaná voda	63,13
disiřičitan sodný	0,08
siřičitan sodný	0,20
hydroxid sodný	0,59
karboxyvinylový polymer (Carbool 980)	1,00
benzylalkohol	0,60

Způsob testování

1) Aparatura

10

Používá se neoplaštěvaná difuzní buňka. Plocha příčného průřezu pro pronikání je 0,79 cm². Toto provedení je popsáno E. W. Merrittem a E. R. Cooperem: *J. Controlled Release 1(2)*, 161 až 162. Pro tuto studii bude použito dolní krycí sklíčko, které umožňuje odpařování dávkovaného roztoku. Difuzní buňky se udržují na tělesné teplotě 37 °C v hliníkových blocích, které jsou umístěny v modulu se zahřívání a míchání (Pierce Chemical Co.). Do každého hliníkového bloku se může umístit šest buněk. Modul reguluje teplotu a poskytuje míchací motor pro difuzní buňky.

15

2) Pufrovací roztok

20

Fyziologickým solným roztokem používaným v této preparaci je Dublicův fosforečnanový pufrovaný solný roztok bez chloridu vápenatého a hydrogenuhlíčitanu sodného (dále zde nazývaný „pbs“), získaný od Wako Pure Chemical Industries LTD, CAM7276. Pbs se rekonstituuje vodou podle pokynů na obalu a přidá se 0,002 % (hmotn k objemu) azidu sodného (Wako Pure Chemical Industries LTD, KCE 6293) pro zabránění mikrobiálního růstu. Pbs roztok se udržuje po celý pokus při 37 °C ve vodní lázni, aby se roztok odplynil. Přijatelná je také evakuace roztoku použitím odsávače za míchání po dobu 15 minut.

25

3) Vyříznutá kůže z mrtvého člověka

30

Zmrazenou vyříznutou lidskou kůží o tloušťce 0,25 mm (po promytí vodou a upevnění) lze získat od Ohio Valley Skin and Tissue Center (Shriners Burns Institute, Cincinnati, Oh.). Kůže se koupe 24 hodin v roztoku širokospektrálních antibiotik, ošetří se 10% glycerolovým roztokem, obalí se gázou a umístí se do sterilních fóliových sáčků. Kůže se nařeže skalpelem (Keisei Medical Industrial co., č. 4, ostří č. 21) na velikost 1,2 x 1,2 cm². Receptorová oddělení skleněných difuzních buněk, naplněná pbs roztokem (4 až 5 ml) se udržují při 37 °C v hliníkových blocích. Tyto čtverečky se upevní horizontálně na buňky se stratum corneum směrem k části donoru a dermis v kontaktu s částí receptoru. Neokludovaná krycí sklíčka se umístí na buňky a pevně se přichytí svorkou. Hliníkové bloky se umístí zpět do modulů. Do receptorových oddělení buněk se umístí mikromagnetická míchadélka, aby se kontinuálně míchaly během pokusu.

35

4) Způsob pokusu

Kůže se nechá ekvilibrovat přes noc nebo alespoň minimálně 16 hodin, přičemž dermis je v kontaktu s pbs roztokem a stratum corneum je vystavena působení vzduchu. Ošetřené skupiny se umístí náhodně podle počítačového programu a každá difuzní buňka se podle toho označí. Po ekvilibraci a právě před dávkováním se roztok v receptorovém oddělení odstraní a nahradí se červeným pbs roztokem. Tento postup sestává z vylití roztokem v receptorovém oddělení, promytí 2 až 3 ml čerstvého pbs roztoku a opětovným naplněním pbs roztokem. Když se roztok vylévá, použije se ruka v rukavici s magnetem, čímž se zabrání, aby mikromagnet byl vypuzen. Bublínky vzduchu, které se shromáždí na dermálním povrchu, se odstraní držením skleněné buňky v jistém úhlu a mírným kroužením. Teplota roztoku v receptorovém oddělení se náhodně pozoruje a jestliže je nutné, upravuje se během pokusu použitím termoelektrického teploměru SATO PAC-9400.

15

5) Postup dávkování a vzorkování

Testované prostředky a kontroly se na stratum corneum (donorové oddělení) dávkuje pipetou; jestliže se dávkuje malé množství, použije se špička pipety pro stejnoměrnou distribuci po kůži. Jestliže dochází k okluzi, bezprostředně po dávkování se přes horní sklo umístí parafin. Vzorky z receptorové části se obvykle izolují 6 a 24 hodin po dávkování. Příprava vzorku sestává z vylití roztoku z receptorové části do baňky, propláchnutí 2 až 3 ml pbs roztoku a přidání čerstvým pbs roztokem. Slepé vzorky (pouze pbs roztok) se získají po každé době izolace a použijí se pro základní stanovení. Podíly slepého dávkovacího roztoku se odváží do scintilačních baněk po HPLC analýzu, aby se vypočetla průměrná dávka aplikovaná na každou buňku. Části z připravených roztoků testovaného materiálu a ethanolu se také podrobí HPLC analýze a standardizování výsledků. Zjistí se konverzní faktor pro analytická data.

20
25

6. Postupy čištění

30

Na konci pokusu se buňky odmontují a promyjí se silným detergentním roztokem (Alconox), opláchnou se destilovanou vodou a nechají se uschnout na vzduchu. Kůže se zabalí do fólie a skladuje se v mrazáku předtím, než se předá ke zpopelnění. V případě, že neexistuje množství zpopelnění, může se k rozpuštění kůže použít koncentrovaná kyselina sírová. Míchadla se opláchnou a umístí se přes noc do kádinky s ethanolem. Svorky se opláchnou destilovanou vodou a příležitostně se umyjí roztokem Alconoxu.

35

7) HPLC analýza

Vzorky z pronikání a podíly dávkovacích a standardních roztoků se pak HPLC (vysokoučinná kapalinová chromatografie – Shimazu LC-9A použitím kolony JSPHERE ODS M80) analyzují na % THPOP.

40

Hodnota pronikání se vypočítá podle následující rovnice:

45

Hodnota pronikání (%) =

$$\frac{\text{množství proniklého THPOP v daném čase (mg). 100}}{\text{množství THPOP v aplikovaném prostředku (mg)}}$$

50

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4

testovaný prostředek	hodnota pronikání (%) v čase	
	6 hodin	24 hodin
prostředek č. 1	5,20	18,07
prostředek č. 2	6,47	23,92
kontrola	2,94	6,54

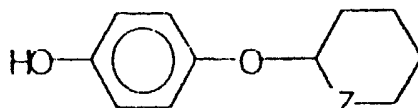
5 Jak je vidět ze shora uvedené tabulky 4, u prostředku č. 1 a u prostředku č. 2 podle předloženého vynálezu lze získat vynikající zvýšení účinku pronikání.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15 1. Prostředek pro bělení kůže, vyznačující se tím, že obsahuje

a) bezpečné a efektivní množství sloučeniny obecného vzorce I



(I),

20 v němž Z znamená atom kyslíku nebo atom síry,

b) průměrně polární rozpouštědlo,

c) polyhydroxyalkohol,

25

d) pevný mastný alkohol,

e) neiontové povrchově aktivní činidlo,

30

f) vodu a

g) lecitin,

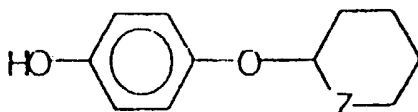
příčemž alespoň část shora uvedených složek a), b), c), d), e), f) a g) tvoří kapalný krystal.

35

2. Prostředek pro bělení kůže, vyznačující se tím, že z hmotnosti celého prostředku obsahuje

a) 0,001 až 10 % hmotn. sloučeniny obecného vzorce I

40



(I),

v němž Z znamená atom kyslíku nebo atom síry,

- b) 5 až 50 % hmotn. průměrně polárního rozpouštědla,
 c) 0,1 až 10 % hmotn. polyhydroxyalkoholu,
 5 d) 0,1 až 10 % hmotn. pevného mastného alkoholu,
 e) 0,1 až 5 % hmotn. neiontového povrchově aktivního činidla,
 f) 40 až 90 % hmotn. vody a
 10 g) 0,5 až 5 % hmotn. lecitinu,
 přičemž alespoň část shora uvedených složek a), b), c), d), e), f) a g) tvoří kapalný krystal.
- 15 **3. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že Z znamená atom kyslíku.**
- 4. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že Z znamená atom síry.**
- 20 **5. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce I je rozpuštěna v průměrně polárním rozpouštědle.**
- 6. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že průměrně polární rozpouštědlo má poměr organické k anorganické části 0,2 až 3,6.**
- 25 **7. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako průměrně polární rozpouštědlo používá kapalný triglycerid.**
- 30 **8. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako průměrně polární rozpouštědlo používá kosmeticky přijatelný esterový olej.**
- 9. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako průměrně polární rozpouštědlo používá triglycerid s kyselinou kaprinovou/kaprylovou.**
- 35 **10. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako průměrně polární rozpouštědlo používá neopentylglykoldioktanoát.**
- 11. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako polyhydroxyalkohol používá glycerin.**
- 40 **12. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako pevný mastný alkohol používá cetylalkohol.**
- 45 **13. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že neiontové povrchově aktivní činidlo má HLB 2 až 20.**
- 14. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako neiontové povrchově aktivní činidlo používá polyoxyethylen(40)monostearát.**
- 50 **15. Prostředek pro bělení kůže podle nároku 2, vyznačující se tím, že jde o povrchový prostředek.**
- 55 **16. Emulzní prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje kapalný krystal podle nároku 2.**

17. Prostředek ve formě krému, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje kapalný krystal podle nároku 2.

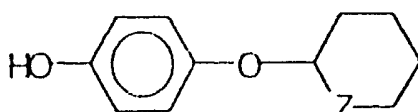
5 18. Způsob bělení kůže u savců, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje místní aplikaci prostředku pro bělení kůže podle nároku 1.

19. Způsob výroby prostředku pro bělení kůže, který obsahuje kapalný krystal, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se

10

i) smísí, vztaženo na hmotnost prostředku

a) 0,001 až 10 % hmotn. sloučeniny obecného vzorce I



15

(I),

v němž Z znamená atom kyslíku nebo atom síry,

20

b) 5 až 50 % hmotn. průměrně polárního rozpouštědla,

c) 0,1 až 10 % hmotn. pevného mastného alkoholu,

d) 0,1 až 5 % hmotn. neiontového povrchově aktivního činidla, a

25

e) 0,5 až 5 % hmotn. lecitinu za teploty 60 až 100 °C, takže se získá směs 1, která se

ii) smísí, vztaženo na hmotnost prostředku, s

30

f) 0,1 až 10 % hmotn. polyhydroxyalkoholu a

g) 40 až 90 % hmotn. vody,

se směsí 1, přičemž se teplota udržuje na 45 až 100 °C.

35

Konec dokumentu

40