

POZ 1800



AZ

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

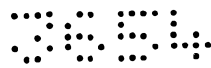
<sup>AKTÍV</sup>  
~~BŐRÁPOLÓ, HELYI~~ ANTIOXIDÁNS VITAMIN <sup>TARTALMAZÓ</sup> ~~KÉSZÍTMÉNY~~  
HELYI BŐRÁPOLÓ KÉSZÍTMÉNY ÉS ALKALMAZÁSA

### KIVONAT

A találmány tárgya bőrön alkalmazható helyi készítmény, amely olyan mennyiségben tartalmazza az aktív antioxidáns vitamint és vitamin prekurzort, amely az alábbi csoportból megválasztott hatás eléréséhez megfelelő:

- a) vitamin koncentráció a bőrön, amely lényegesen fölötté van azon vitamin mennyiségnek, ami a kezeletlen bőrön van, legalább 15 órával azután, miután alkalmazták az említett vitamint tartalmazó helyi készítményt,
- b) egy behatás által okozott lipid peroxid koncentráció csökkentése a bőrön, ami során a bőrt az említett vitamint tartalmazó készítménnyel kezelik az említett behatást megelőzően,
- c) vitamin koncentráció a bőrön, amely lényegesen afölött a vitamin koncentráció fölött van a bőrön, amit a vitamin szájon keresztül történő alkalmazásával érnének el, vagy
- d) az a), b) vagy c) pont bármelyikének együttese.

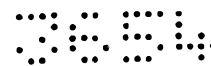
UT



~~BŐRÁPOLÓ, HELYI~~ <sup>AKTÍV</sup> ~~ANTIOXIDÁNS VITAMIN~~ <sup>T TARTALMAZÓ</sup> ~~KÉSZÍTMÉNY~~  
HELYI BŐRÁPOLÓ KÉSZÍTMÉNY ÉS ALKALMAZÁSA

A vitaminok jól ismert lényeges részei az emberi étrendnek. Fontosságuk a táplálkozásban sok éve ismert. Csak viszonylag a közelmúltban ismerték fel szerepüket a szervezet védekező mechanizmusaiban különböző behatásokkal szemben, különösen az oxidációs reakciókkal szemben. Védő antioxidánskénti szerepüket, különösen az E-vitaminét, egyre jobban megértjük. A vitaminokat széleskörűen általában választható alkotórészként írták le a bőrápolásban és bőrtisztításra alkalmazott készítményekben. Azonban jelentős mértékű vitaminlerakódást, különösen az E-vitamin esetében, az emberi bőrön ezidáig nehéz volt elérni. Ennek oka az lehet, hogy az oldhatóvá tétel a stabil készítmény eléréséhez és a vitamin ezt követő felvitele a bőrre potenciálisan egymásnak ellentmondó lehet. Továbbá az E-vitamin vélhetően önmagában nem stabilis. A vitamin megfelelő felvitele nélkül a bőrre nem volt lehetőség olyan paraméterek mérésére, mint a felvitt vitaminok tartóssága a bőrön, a felvitt vitaminok hatékonysága a bőrön az oxidánsok semlegesítését tekintve, és a vitaminok lerakódása a helyi bőrápoló készítményből, különösen a lemosható bőrtisztító készítményből, összehasonlítva azzal a vitamin koncentrációval, ami a szájon át bevehető vitaminokkal érhető el.

Azt találtuk, hogy az E-vitamint és E-vitamin prekuzort, mint például E-vitamin-acetátot tartalmazó készítmény viszonylag nagy mennyiségű E-vitamin lerakódását teszi lehetővé a bőrön és jelentős mennyiségű E-vitamin marad vissza a bőrön legalább 15 órán át, és akár 24 órán keresztül, vagy ennél is hosszabb ideig, miután a készítményt leöblítettük. Továbbá az ilyen felviteli módszerrel az E-vitamin jelenléte a lipid peroxid érték csökkenéséhez vezet, amikor a bőrt olyan behatásnak tesszük ki, ami a lipid peroxid értékek növekedéséhez vezet, ily módon előnyös hatást fejtve ki a bőr-



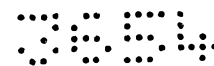
re. Továbbá a vitaminok helyi alkalmazásának segítségével, különösen az E-vitaminnál, a bőrön jelentősen magasabb vitamin koncentráció érhető el, összevetve azzal a vitamin koncentrációval, amelyet a szájon keresztül bevett vitamin feldolgozásával érünk el.

#### A találmány rövid összefoglalása

Bőrön megfelelően alkalmazható helyi készítményt ismertetünk, amely antioxidánsként aktív mennyiségű vitamint és vitamin prekuzort tartalmaz, és amely olyan hatás eléréséhez megfelelő, amelyet az alábbi csoportból választunk meg:

- a) olyan vitamin koncentráció a bőrön, amely lényegesen fölötté van azon vitamin mennyiségnek, ami a kezeletlen bőrön van, legalább 15 órával azután, miután alkalmaztuk az említett vitamint tartalmazó helyi készítményt,
- b) egy behatás által okozott lipid peroxid koncentráció csökkentése a bőrön, ami során a bőrt az említett vitamint tartalmazó készítménnyel kezeljük az említett behatást megelőzően,
- c) olyan vitamin koncentráció a bőrön, amely lényegesen afölött a vitamin koncentráció fölött van a bőrön, amit a vitamin szájon keresztül történő alkalmazásával érünk el, vagy
- d) az a), b) vagy c) pont bármelyikének együttese.

A találmány tárgykörén belüli különböző megközelítési módok az E-vitamin és az E-vitamin prekuzor, különösen az olyan E-vitamin-észtereké, mint a metil-észter, együttese a készítményben; egy szilárd vagy folyadék, valamint gél állapotú készítmény alkalmazása, amely egy lemosható készítmény, szemben azzal, amely visszamaradó készítmény, mint például egy lemosó, krém vagy kenőcs; a találmány szerinti készítmény együttese egy hatékony koncentrációjú bőrtisztító felületaktív anyaggal; elegendően kis koncentrációjú vitamin és vitamin prekuzor alkalmazása megfigyelhető hatá-

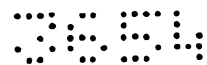


sok eléréséhez; a lipid peroxid koncentráció növekedése a bőrben az olyan környezeti behatások következtében, mint például az ózon és más ismert oxidáló anyagok, mint például peroxidok, például a kumén-hidroperoxid hatására, ami legalább részben kiküszöbölhető az előzetesen felvitt vitamin hatékony koncentrációjával; nagyobb vitamin koncentráció elérése a bőrön a helyi készítménnyel, mint amelyet a szájon át bevehető vitaminnal érünk el, amely említett szájon bevehető vitamin olyan koncentrációjú, amely 13-szorosa az ajánlott napi vitamin adagnak.

A találmány további kívánatos hatása, hogy a készítmény továbbá hatékony mennyiségű készítményt stabilizáló kationos polimert tartalmaz.

A következőkben találmányunkat részletezzük.

A jelen találmány szerint a vitamin lerakódásának megfigyelt hatása jelentős. Az alkalmazott vitaminok azon vitaminok, amelyek rendszerint antioxidáns hatást fejtenek ki, mint például az A-, C- és E-vitamin; különösen az E-vitamin. A helyi készítményben a vitamin prekuzora is jelen van. A vitamin prekuzora olyan anyag, amely a megfelelő vitaminná alakul, amikor a prekuzor a bőrrel érintkezik. Több, mint egy vitamin, egy vitamin és egy prekuzor, vagy egy prekuzor lehet jelen a készítményben. Prekuzorokra példa az A- és E-vitamin észterei, mint például azon észterek, amelyek körülbelül 1-20 szénatomot tartalmaznak. Hatékony észterekre példák azok, amelyek körülbelül 1-20 szénatomot tartalmaznak, például a vitamin metil-, propil-, hexil-, decil-, lauril-, palmitil- és behenil-észtere, mint például az E-vitamin metil-észtere vagy az A-vitamin palmitát-észtere. Az adott vitamint tekintve az  $\alpha$ -tokoferol vegyület előnyös E-vitaminként. Hasonló prekuzorok alkalmazhatók C-vitaminhoz. Az A-vitaminhoz a retinil-palmitát előnyös prekuzor. Az E-vitaminhoz az E-vitamin-metil-észter (E-vitamin-acetát) előnyös prekuzor. Az, hogy az E-vitamin prekuzor olyan hatékony a készítményben, meglepő, mivel önmagában inaktív és az antioxidáns



aktivitás eléréséhez E-vitaminná kell átalakítani. Azonban a legújabb közlemények azt mutatják, hogy a bőr nem rendelkezik a megfelelő rendszerrel az E-vitamin-észter átalakítására, különösen a metil-észter átalakítására E-vitaminná: Alberts és munkatársai: Nutrition and Cancer, 193-201 (1996).

A vitamin és vitamin prekursor mennyisége a készítményekben olyan, amely mennyiség elegendő a fentiekben felsorolt a), b) és c) hatások legalább egyikének eléréséhez. Általában a vitamin mennyisége minimálisan körülbelül 0,005 tömeg%-át teszi ki a készítménynek, kívánatos esetben minimálisan körülbelül 0,01, 0,05 vagy 0,1 tömeg%-a a készítménynek. A vitamin maximális mennyiségét valamelyest a készítmény stabilitása határozza meg, amelyben a vitamin megtalálható. Általában a készítményre számítva nem több, mint körülbelül 3 tömeg%-ot alkalmazunk a kívánt esetben, előnyösebben nem több, mint körülbelül 2, 1 vagy 0,5 tömeg%-ot. A vitamin prekuzort tekintve általában minimálisan 0,002 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk a készítményre számítva, kívánt esetben minimálisan körülbelül 0,04, 0,02 vagy 0,03 tömeg% mennyiségben a készítményre számítva. A vitamin prekuzor maximális mennyiségét valamelyest a készítmény stabilitása határozza meg, amelyben a vitamin prekuzor megtalálható. Általában a készítményre számítva nem több, mint 9 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk, még előnyösebben nem több, mint 6, 3 vagy 1,5 tömeg% mennyiségben.

A vitaminnak a vitamin prekuzorhoz viszonyított tömeg%-os aránya, különösen az E-vitamin esetében, (1-körülbelül 3)-tól (körülbelül 3-1)-ig terjed.

A találmány szerinti rendszerben a kationos polimer elősegíti a rendszer stabilizálódását. A kationos polimer nélkül a vitaminok egy lényegében vizes rendszerben, például az alábbi 1. készítményben, azonban kationos szer nélkül, látható formában a folyadék felszínére kerülnek. A kationos fel-

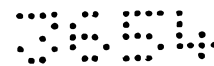
vivőszerrel az 1. készítményt szemmel láthatólag homogén formában kapjuk.

A kationos polimerek az anyagok azon általános osztályába tartoznak, amelyek általában kellemes hatást keltenek a bőrön a tisztítási művelet és öblítés során, majd azt követően.

Kationos polimerek, korlátozó jelleg nélkül, az alábbi csoportokba sorolhatók:

- (I) kationos poliszacharidok;
- (II) szacharidok és szintetikus kationos monomerek kationos kopolimerjei, és
- (III) az alábbiakat tartalmazó csoportból megválasztott szintetikus polimerek:
  - (a) kationos polialkilén-iminek,
  - (b) kationos etoxi-polialkilén-iminek,
  - (c) kationos poli{*N*-[3-(dimetilammonio)propil]-*N'*-[3-(etilénoxi-etilén-dimetilammonio)propil]karbamid-diklorid},
  - (d) általában egy kvaterner ammónium vagy szubsztituált ammóniumion tartalmú polimer.

A kationos poliszacharid osztály azon polimereket foglalja magában, amelyek 5 vagy 6 szénatomos cukrokon és származékaikon alapulnak, és amelyek kationossá tételét kationos csoportok felvitelével értük el a poliszacharid vázra. Ezek egy típusú cukrot vagy több, mint egy típust tartalmazhatnak, azaz a fenti származékok és kationos anyagok kopolimerjei. A monomerek egyenes láncú vagy elágazó láncú geometriai elrendezésűek lehetnek. A kationos poliszacharid polimerek az alábbiakat foglalják magukban: kationos cellulózok és hidroxietil-cellulózok; kationos keményítők és hidroxialkil-keményítők; arabinóz monomereken alapuló kationos polimerek, mint például amelyek az arabinóz növényi gyantákból származtathatók; xi-



lóz polimerekből származtatható kationos polimerek, amelyek olyan anyagokban találhatóak, mint a fa, szalma, gyapotmaghéj és kukoricacső; fukóz polimerekből származtatható kationos polimerek, mint amelyek a tengeri moszat sejtfalaiban találhatóak komponensként; fruktóz polimerekből származtatott kationos polimerek, mint például bizonyos növényekben található Inulin; olyan savtartalmú cukrokon alapuló kationos polimerek, mint például a galakturonsav és glükuronsav; olyan amincukrokon alapuló kationos polimerek, mint például a galaktózamin és glükózamin; 5- és 6-tagú gyűrűs polialkoholokon alapuló kationos polimerek; galaktóz monomereken alapuló kationos polimerek, amelyek növényi gyantákban és nedvekben fordulnak elő; olyan mannóz monomereken alapuló kationos polimerek, mint például amelyek a növényekben, élesztőkben és vörös algában találhatóak; guárgyantaként ismert galaktomannán kopolimeren alapuló kationos polimerek, mint például amelyek a guárbab endospermiumából nyerhető.

A kationos poliszacharid osztály tagjaira specifikus példák a kationos hidroxietil-cellulóz JR 400, amelyet a Union Carbide Corporation forgalmaz, a Stalok<sup>®</sup> 100, 200, 300 és 400 kationos keményítők, amelyeket a Staley, Inc. forgalmaz; a Henkel, Inc. által forgalmazott Galactasol 800 sorozat guárgyantáján alapuló kationos galaktomannánok és a Celanese Corporation Jaguar sorozata.

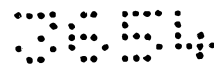
A jelen találmány szerint hasznos szacharidok és szintetikus kationos monomerek kationos kopolimerjei az alábbi szacharidokat tartalmazó anyagokat foglalja magában: glükóz, galaktóz, mannóz, arabinóz, xilóz, fukóz, fruktóz, glükózamin, galaktózamin, glükuronsav, galakturonsav és 5- vagy 6-tagú gyűrűs polialkoholok. Szintén ide értjük a fenti cukrok hidroximetil-, hidroxietil- és hidroxipropil-származékait. Amennyiben a szacharidok a kopolimerben egymáshoz kötődnek, több különféle elrendeződésen keresztül kapcsolódhatnak, mint például az 1,4- $\alpha$ ; 1,4- $\beta$ ; 1,3- $\alpha$ ; 1,3- $\beta$  és 1,6 kapcsolo-

lódásokon keresztül. Ezen kopolimerekben alkalmazható szintetikus kationos monomerek lehetnek a dimetildiallilammónium-klorid, dimetilaminoetil-metilakrilát, dietildiallilammónium-klorid, *N,N*-diállil-*N,N*-dialkil-ammónium-halogenidek és hasonlóak. Egyik előnyös kationos polimer a dimetildiallilammónium-kloriddal és akrilamid monomerekkel előállított Polyquaternium 7.

A szacharidok és szintetikus kationos monomerek kopolimerjeinek osztályának tagjaira példák azok a vegyületek, amelyek cellulózszármazékokat (például a hidroxietil-cellulóz) és az *N,N*-diállil-*N,N*-dialkil-ammónium-kloridot tartalmazzák, amelyeket a National Starch Corporation cégtől szerezhető be Celquat márkanév alatt.

A jelen találmány szerint hasznos további kationos szintetikus polimerek a kationos polialkilén-iminek, etoxi-polialkilén-iminek és a poli{*N*-[3-(dimetilammonio)propil]-*N'*-[3-(etilénoxi-etilén-dimetilammonio)propil]karbamid-diklorid}, amelyek közül az utóbbi a Miranol Chemical Company, Inc. cégtől szerezhető be Miranol A-15 márkanév alatt (CAS regisztrációs szám: 68555-336-2). A jelen találmány szerint előnyös kationos polimeres bőrkondicionáló szerek a kationos guárgyanta osztály azon kationos poliszacharidjai, amelyek molekulatömege 1000-3000000 tartományba esik. Előnyösebbek a 2500-350000 tartományba eső molekulatömegek. Ezen polimerek galaktomannán egységeket tartalmazó poliszacharid vázzal rendelkeznek, és a kationos szubsztitúció körülbelül 0,04/anhidroglükóz egységtől körülbelül 0,8/anhidroglükóz egységig terjed, ahol a szubsztituens kationos csoport a 2,3-epoxipropil-trimetil-ammónium-klorid adduktja a természetes poliszacharid vázra. Ezekre példák a Celanese Corporation által forgalmazott JAGUAR C-14-S, C-15 és C-17 márkanév alatt forgalmazott termékek, amelyek 1 %-os viszkozitás értéke  $1,25 \cdot 10^{-1}$  Pa·s-tól (125 cps) körülbelül  $3,5 \pm 0,5$  Pa·s-ig ( $3500 \pm 500$  cps) terjedő viszkozitással rendelkeznek.

A kationos polimerekre további példák az olyan polimerizált anyagok, mint például bizonyos kvaterner ammóniumsók, különböző anyagok kopolimerjei, mint például a hidroxietil-cellulóz és dialkildimetil-ammónium-klorid, akrilamid és béta-metakriloxietil-trimetil-ammónium-metaszulfát, a metil- és sztearil-dimetilaminoetil-metakrilát kvaterner ammóniumsója, amely dimetil-szulfáttal kvaternizált, kvaterner ammónium polimer, amely a dietil-szulfát, a vinil-pirrolidon és a dimetil-aminoetil-metakrilát kopolimerje reakciójával keletkezik, kvaternizált guárvegyületek és guárgyanták, és hasonlóak. Kationos polimerekre példák, amelyek a jelen találmány szerinti komplexek előállításában alkalmazhatók, az alábbi irodalmi helyen található: CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary (negyedik kiadás, 461-464, 1991); Polyquaternium-1, -2, -4 (a hidroxietil-cellulóz és dialkildimetil-ammónium-klorid kopolimerje), -5 (az akrilamid és a béta-metakrililoxietil-trimetil-ammónium-metaszulfát kopolimerje), -6 (a dimetil-diallil-ammónium-klorid polimerje), -7 (az akrilamid és a dimetil-diallil-ammónium-klorid-monomerek polimeres kvaterner ammóniumsója), -8 (a metil- és sztearil-dimetilaminoetil-metakrilát polimeres kvaterner ammóniumsója dimetil-szulfáttal kvaternizálva), -9 (a polidimetilaminoetil-metakrilát polimeres kvaterner ammóniumsója metil-bromiddal kvaternizálva), -10 (a hidroxietil-cellulóz polimeres kvaterner ammóniumsója, egy trimetil-ammóniummal szubsztituált epoxiddal reagáltatva), -11 (egy kvaterner ammónium polimer, amely a dietil-szulfát és a vinil-pirrolidon és dimetil-aminoetil-metakrilát kopolimerjének reakciójában keletkezik), -12 (egy polimeres kvaterner ammóniumsó, amelyet az etil-metakrilát/abietil-metakrilát/dietilaminoetil-metakrilát kopolimer reakciójában állítunk elő dimetil-szulfáttal), -13 (egy polimeres kvaterner ammóniumsó, amelyet az etil-metakrilát/oleil-metakrilát/dietilaminoetil-metakrilát kopolimer reakciójában állítunk elő dimetil-szulfáttal), -14, -15 (az akrilamid és béta-metakrililoxietil-trimetil-ammóni-



um-klorid kopolimerje), -16 (egy polimeres kvaterner ammóniumsó, amely a metil-vinil-imidazolium-kloridból és a vinil-pirrolidonból keletkezik), -17, -18, -19 (polimeres kvaterner ammóniumsó, amelyet a polivinil-alkohol és a 2,3-epoxi-propilamin reakciójával állítunk elő), -20 (polimeres kvaterner ammóniumsó, amelyet a polivinil-oktadecil-éter reagáltatásával állítunk elő 2,3-epoxi-propilaminnal), -22, -24 (a hidroxietil-cellulóz polimeres kvaterner ammóniumsója, egy lauril-dimetil-ammónium-szubsztituált epoxiddal reagáltatva), -27 (blokk kopolimer, amelyet a Polyquaternium-2 reagáltatásával állítunk elő Polyquaternium-17-tel), -28, -29 (Chitosan, amelyet propilénoxiddal reagáltattunk és epiklórhidrinnel kvaternizáltunk) és -30.

A kationos felvivőszer általában minimálisan körülbelül 0,01 tömeg%, előnyösebben minimálisan körülbelül 0,03, 0,1 vagy 0,2 tömeg%-át teszi ki a készítménynek. A kationos szer maximális mennyisége általában a viszkozitásra, ragadóságra és a készítményt használó érzékszervi érzékenységére gyakorolt hatásától függ. Általában a készítmény nem több, mint körülbelül 2 tömeg%-át, előnyösebben nem több, mint körülbelül 1,5, 1 vagy 0,8 tömeg%-át alkalmazzuk kationos felvivőszerként.

Bármely készítmény, amely helyileg alkalmazható a bőrön, a jelen táblázat szerint alkalmazható. Ilyen készítményekre példák az olyan szilárd anyagok, mint például a szappanok, kombinált rudak, kenőrudak és folyadékok, beleértve a géleket, mint például az oldatok, szuszpenziók, emulziók, lemosók, krémek, kenőcsök, gyógykenőcsök és hasonlóak. Meglepő módon a készítmény hatásait olyan leöblíthető készítményekkel érjük el, mint a szilárd anyagok (rudak) és folyadékok, beleértve a géleket, mint például a kéz- és arctisztítókat, tusgéleket, testtisztítókat és hasonlókat. Az ilyen tisztító készítmények azzal jellemezhetők, hogy a készítményben legalább egy, a tisztításban hatékony mennyiségű felületaktív anyag van jelen. Legalább egy felületaktív anyagnak jelen kell lennie a készítményben. A felületaktív

anyag lehet anionos, nemionos, amfoter vagy kationos, előnyösen anionos. Szappan, hosszú láncú alkil- vagy alkenil-, elágazó vagy normál alifás csoport karbonsav sója, mint például nátrium, kálium, ammónium vagy szubsztituált ammónium sója jelen lehet a készítményben, mint egy anionos felületaktív anyagra példa. Hosszú láncú alkil- vagy alkenilcsoportra példa a körülbelül 8-22 szénatomos, különösen a körülbelül 10-20 szénatomos csoport, pontosabban az alkilcsoport, még pontosabban a normál vagy normál láncú csoport kismértékű elágazással. Kis mennyiségű olefines kötés(ek) jelen lehet(nek) a túlnyomórészt alkil-szekciókban, különösen ha az alkilcsoport forrása egy természetes termékből származik, mint például faggyúból, kókuszolajból és hasonlókból. A potenciális keménysége miatt a szappan nem előnyös felületaktív anyag, és elhagyható a készítményből, kivéve, ha szappantartalmú rudat alkalmazunk vagy a lágyságot fokozó korrekciót hajtunk végre.

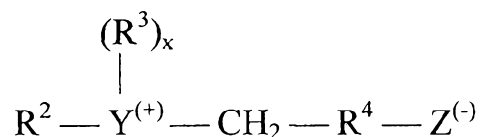
Más felületaktív anyagok szintén jelen lehetnek a készítményben. Ilyen felületaktív anyagokra példák az anionos, amfoter, nemionos és kationos felületaktív anyagok. Anionos felületaktív anyagokra példák, korlátozó jelleg nélkül, a szappanok, alkil-szulfátok, anionos acil-szarkozinátok, metil-acil-taurátok, *N*-acil-glutamátok, acil-izotionátok, alkil-szulfoszukcinátok, alkil-foszfát-észterek, etoxilált alkil-foszfát-észterek, trideceth-szulfátok, protein-kondenzátumok, etoxilált alkil-szulfátok keverékei, és hasonlók.

Ezen felületaktív anyagok alkiláncújai 8-22 szénatomosak, előnyösen 10-18 szénatomosak, előnyösebben 12-14 szénatomosak.

Anionos nem szappan jellegű felületaktív anyagokra példák lehetnek az olyan szerves szulfátok alkálifémsói, amelyek molekulaszervezetükben egy körülbelül 8-22 szénatomos alkilcsoportot és egy szulfonsav vagy kén-sav-észter-csoportot tartalmaznak (az alkil kifejezésbe beleértve a magasabb acilcsoportok alkilrészét). Előnyösek a nátrium-, ammónium-, kálium- vagy

trietanolamin-alkil-szulfátok, különösen azok, amelyeket hosszabb szénláncú (8-18 szénatomos) alkoholok szulfatálásával nyerünk, nátrium-kókuszolajsírsav-monoglicerid-szulfátok és -szulfonátok; olyan kénsav-észterek nátrium- vagy káliumsói, amelyeket 1 mól hosszabb szénláncú zsíralkohol (például faggyú- vagy kókuszolaj-alkoholok) és 1-12 mól etilén-oxid reakciójában nyerünk; alkil-fenol-etilén-oxid-éter-szulfát kálium- vagy nátrium-sói, 1-10 egység etilén-oxiddal molekulánként, és amelyekben az alkilcsoportok 8-12 szénatomot tartalmaznak, nátrium-alkil-gliceril-éter-szulfonátok; 10-22 szénatomos zsírsavak reakciótermékei izetionsavval észterezve és nátrium-hidroxiddal semlegesítve; zsírsavak és szarkozin kondenzációs termékeinek vízoldható sói; és más, a technika állásában ismert anyagok.

Ikerionos felületaktív anyagokra példaként szolgálnak azok az anyagok, amelyeket széles körben ismertetnek az alifás kvaterner ammónium-, foszfónium- és szulfonóium-vegyületek származékaiként, amelyekben az alifás csoportok egyenes láncúak vagy elágazóak lehetnek, és amelyekben az alifás szubsztituensek egyike körülbelül 8-18 szénatomot tartalmaz, és az egyik egy anionos vízoldható csoportot tartalmaz, például karboxil-, szulfonát-, szulfát-, foszfát- vagy foszfonátcsoporthoz. Ezen vegyületek az alábbi általános képlettel adhatók meg:



ahol

$\text{R}^2$  egy alkil-, alkenil- vagy hidroxil-alkil-csoportot tartalmaz körülbelül 8-18 szénatommal, 0-körülbelül 10 etilén-oxid-csoportot és 0-1 gliceril-csoportot; az

$\text{Y}$  jelentése nitrogén-, foszfor- és kénatom közül megválasztott;

- $R^3$  jelentése 1-körülbelül 3 szénatomot tartalmazó alkil- vagy monohidroxi-alkil-csoport;
- x értéke 1, amennyiben Y jelentése kénatom és 2, amennyiben Y jelentése nitrogén- vagy foszforatom;
- $R^4$  jelentése 0-körülbelül 4 szénatomot tartalmazó alkilén- vagy hidroxialkiléncsoport; és
- Z jelentése karboxilát-, szulfonát-, szulfát-, foszfonát- és foszfátcsoporthoz közül megválasztott.

Ilyenekre példák a következők: 4-[*N,N*-di(2-hidroxietyl)-*N*-oktadecilammonio]bután-1-karboxilát, 5-[*S*-3-hidroxi-propil-*S*-hexadecilszulfonio]-3-hidroxi-pentán-1-szulfát, 3-[*P,P,P*-dietyl-*P*-3,6,9-trioxatetradecil-foszfonio]-2-hidroxi-propán-1-foszfát, 3-[*N,N*-dipropil-*N*-3-dodecoxi-2-hidroxi-propilammonio]propán-1-foszfonát, 3-(*N,N*-dimetyl-*N*-hexadecilammonio)propán-1-szulfonát, 3-(*N,N*-dimetyl-*N*-hexadecilammonio)-2-hidroxi-propán-1-szulfonát, 4-[*N,N*-di(2-hidroxietyl)-*N*-(2-hidroxi-dodecyl)ammonio]bután-1-karboxilát, 3-[*S*-etyl-*S*-(3-dodecoxi-2-hidroxi-propil)szulfonio]propán-1-foszfát, 3-(*P,P*-dimetyl-*P*-dodecylfoszfonio)propán-1-foszfonát és 5-[*N,N*-di(3-hidroxi-propil)-*N*-hexadecilammonio]-2-hidroxi-pentán-1-szulfát.

A jelen találmány szerinti készítményekben alkalmazható amfoter felületaktív anyagokra példák azok az anyagok, amelyeket alifás, szekunder és terciér aminok származékaiként adhatunk meg, amelyekben az alifás csoport egyenes vagy elágazó láncú lehet, és amelyekben az egyik alifás szubsztituens körülbelül 8-18 szénatomot tartalmaz, és az egyik egy anionos vízóldható csoportot tartalmaz, például karboxi-, szulfonát-, szulfát-, foszfát- vagy foszfonátcsoporthoz. Ezen definíciónak megfelelő vegyületekre példák a nátrium-3-dodecylaminopropionát, nátrium-3-dodecylaminopropán-szulfonát, *N*-alkiltaurinok, mint például amelyet a dodecylamin és a nátrium-izetonát reagáltatásával állítanak elő az US 2 658 072 számú szabadalmi leírásban

ismertetettek szerint, *N*-hosszabb szénláncú alkil-aszpartámsavak, mint például amelyeket az US 2 438 091 számú szabadalmi leírásban ismertettek szerint állítanak elő, és a „Miranol” márkanév alatt forgalmazott és az US 2 528 378 számú szabadalmi leírásban ismertetett termékek. Más amfoter anyagok, mint például a betainok, szintén hasznosak a jelen találmány szerinti készítményben.

A találmány szerint hasznos betainokra példák a hosszú szénláncú alkil-betainok, mint például a kókusz-dimetil-karboximetil-betain, lauril-dimetil-karboximetil-betain, lauril-dimetil-alfa-karboxietil-betain, cetil-dimetil-karboximetil-betain, lauril-bisz(2-hidroxietyl)karboximetil-betain, sztearil-bisz(2-hidroxietyl)karboximetil-betain, oleil-dimetil-gamma-karboxipropil-betain, lauril-bisz(2-hidroxietyl)alfa-karboxietil-betain, stb. A szulfobetainokra szolgálnak példaként a kókusz-dimetil-szulfopropil-betain, sztearil-dimetil-szulfopropil-betain, amido-betainok, amidoszulfobetainok és hasonlóak.

A technika állásában számos kationos felületaktív anyag ismert. Példaként az alábbiakat említjük:

- sztearildimetilbenzil-ammónium-klorid,
- dodeciltrimetilammónium-klorid,
- nonilbenziletildimetil-ammónium-nitrát,
- tetradecilpiridínium-bromid,
- laurilpiridínium-klorid,
- cetilpiridínium-klorid,
- laurilpiridínium-klorid,
- laurilizokinolium-bromid,
- difaggyú(hidrogénezett)dimetil-ammónium-klorid,
- dilaurildimetil-ammónium-klorid és
- sztearalkónium-klorid.

További kationos felületaktív anyagokat ismertetnek az US 4 303 543 számú szabadalmi leírásban, lásd 4. oszlop, 58. sort és 5. oszlop, 1-42. sorokat, amelyeket jelen leírásunkban referenciaként adunk meg. Lásd továbbá a következő irodalmi helyet a különböző hosszú láncú alkil kationos felületaktív anyagokhoz, amelyeket leírásunkban referenciaként adunk meg: CTF A Cosmetic Ingredient Dictionary, 4. kiadás, 509-514. old. (1991).

A nemionos felületaktív anyagokat általában olyan vegyületekként definiálhatjuk, amelyeket alkilén-oxid-csoportok (természetüket tekintve hidrofílek) kondenzációjával állítunk elő egy szerves hidrofób vegyülettel, amely alifás vagy alkil-aromás lehet. Nemionos felületaktív anyagok előnyös osztályaira példák az alábbiak lehetnek:

1. Alkil-fenolok poli(etilén-oxid) kondenzátumai, például körülbelül 6-12 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szerkezetű alkilcsoportot tartalmazó alkil-fenolok kondenzációs termékei etilén-oxiddal, az említett etilén-oxid olyan mennyiségben van jelen, amely egyenlő 10-60 mól etilén-oxid/mól alkil-fenol aránnyal. Az ilyen vegyületekben az alkil szubsztituens például polimerizált polietilénből, diizobutilénből, oktánból vagy nonánból származhat.

2. Azok a vegyületek, amelyek etilén-oxid kondenzációjából származnak azzal a termékkel, amely a propilén-oxid és etilén-diamin termékek reakciójából származik, amelynek összetétele változhat a megkívánt hidrofób és hidrofil elemek egyensúlyától függően. Például azon vegyületek, amelyek körülbelül 40-80 tömeg% polioxietilént tartalmaznak és molekulatömegük körülbelül 5000-11000, az etilén-oxid-csoportok és egy hidrofób bázis reakciójából származnak, amely az etilén-diamin és többlet mennyiségű propilén-oxid reakciótermékét tartalmazza, az említett bázis, amelynek molekulatömege 2500-3000, megfelelőek.

3. 8-18 szénatomos alifás, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoholok

kondenzációs terméke, etilén-oxiddal, például egy kókuszdió-alkohol és etilén-oxid kondenzátum, amely 10-30 mól etilén-oxidot tartalmaz a kókuszdió-alkohol 1 móljára esően, a kókuszdió-alkohol rész 10-14 szénatomot tartalmaz. Más etilén-oxid kondenzációs termékek a polihidroxi-alkoholok etoxilált zsírsav-észterei [például a Tween 20-polioxietylén (20) szorbitán-monolaurát].

4. Az alábbi általános képletű hosszú láncú terciér amin-oxidok:



amelyben  $R_1$  körülbelül 8-18 szénatomos alkil-, alkenil- vagy monohidroxi-alkil-csoportot tartalmaz, 0-körülbelül 10 etilén-oxid-csoportot és 0-1 glicerilcsoportot, és  $R_2$  és  $R_3$  1-körülbelül 3 szénatomot tartalmaz, és 0-körülbelül 1 hidroxilcsoportot, például metil-, etil-, propil-, hidroxietil- vagy hidroxipropilcsoportot. A képletben a nyíl egy szemipoláris kötés hagyományos jelölésére szolgál. A jelen találmány szerint megfelelően alkalmazható amin-oxidokra példák a dimetildodecilamin-oxid, oleil-di(2-hidroxietil)amin-oxid, dimetiloktilamin-oxid, dimetildecilamin-oxid, dimetiltetradecilamin-oxid, 3,6,9-trioxaheptadecildietilamin-oxid, di(2-hidroxietil)tetradecilamin-oxid, 2-dodecoxiöldimetilamin-oxid, 3-dodecoxi-2-hidroxipropil-di(3-hidroxipropil)amin-oxid, dimetilhexadecilamin-oxid.

5. Az alábbi általános képletű hosszú láncú terciér foszfin-oxidok:



amelyben az R csoport egy 8-20 szénatomos lánchosszúságú alkil-, alkenil- vagy monohidroxi-alkilcsoportot tartalmaz, 0-körülbelül 10 etilén-oxid-csoportot és 0-1 glicerilcsoportot, és  $R'$  és  $R''$  jelentése egy 1-3 szénatomos alkil- vagy monohidroxi-alkilcsoport. A képletben a nyíl egy szemipoláris kötés hagyományos jelölésére szolgál. Megfelelő foszfin-oxidokra példák: dodecildimetilfoszfin-oxid, tetradecilmetilfoszfin-oxid, 3,6,9-trioxaoktade-

cildimetilfoszfin-oxid, cetildimetilfoszfin-oxid, 3-dodecoxi-2-hidroxi-propil-di(2-hidroxi-etyl)foszfin-oxid-sztearildimetilfoszfin-oxid, cetiletil-propilfoszfin-oxid, oleildietilfoszfin-oxid, dodecildietilfoszfin-oxid, tetradecildietilfoszfin-oxid, dodecildipropilfoszfin-oxid, dodecil-di(hidroxi-metil)foszfin-oxid, dodecil-di(2-hidroxi-etyl)foszfin-oxid, tetradecilmetil-2-hidroxi-propilfoszfin-oxid, oleildimetilfoszfin-oxid, 2-hidroxi-dodecildimetilfoszfin-oxid.

6. Hosszú láncú dialkil-szulfoxidok, amelyek egy rövid láncú, 1-körülbelül 3 szénatomos (rendszerint metil) alkil- vagy hidroxialkilcsoportot tartalmaznak, és egy hosszú láncú hidrofób láncot, amely egy 8-körülbelül 20 szénatomos alkil-, alkenil-, hidroxialkil- vagy keto-alkil-csoportot tartalmaz, 0-körülbelül 10 etilén-oxid-csoportot és 0-1 glicerilcsoportot. Ilyenekre példák: oktadecil-metil-szulfoxid, 2-ketotridecil-metil-szulfoxid, 3,6,9-trioxa-oktadecil-2-hidroxi-etyl-szulfoxid, dodecil-metil-szulfoxid, oleil-3-hidroxi-propil-szulfoxid, tetradecil-metil-szulfoxid, 3-metoxitridecilmetil-szulfoxid, 3-hidroxitridecil-metil-szulfoxid, 3-hidroxi-4-dodecoxibutil-metil-szulfoxid.

7. Alkilált poliglikozidok, amelyekben az alkilcsoport körülbelül 8-20 szénatomot tartalmaz, előnyösen körülbelül 10-18 szénatomot, és a glikozid polimerizációs foka körülbelül 1-től körülbelül 3-ig terjed, előnyösen körülbelül 1,3-től körülbelül 2,0-ig.

Szilárd készítményekben, mint például rudakban legalább körülbelül 30 tömeg% felületaktív anyag, a kívánt esetben 40, 50, 60 vagy 70 tömeg% van jelen, a megkívánt módon legalább valamilyen szappan jelenlétében, habár szappanmentes rudak is előállíthatók. Rendszerint nem több, mint körülbelül 95 tömeg% felületaktív anyag van bennük, a megkívánt módon nem több, mint 90, 85, 80 vagy 75 tömeg% felületaktív anyag. A nem szilárd készítményeket tekintve a felületaktív anyag mennyisége elegendőnek kell legyen ahhoz, hogy tisztító hatást érhünk el a bőrön. Általában a készit-

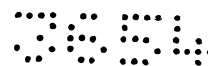


ménynek minimum 1 tömeg%-a felületaktív anyag, vagy azok keveréke lehet. Előnyösen minimálisan körülbelül 2, 3, 4 vagy 5 tömeg% alkalmazható. Maximálisan a készítmény körülbelül 30 tömeg%-a lehet felületaktív anyag vagy ezek keveréke; előnyösen maximálisan körülbelül 25, 20 vagy 18 tömeg% alkalmazható. Általában a lemosható, nem szilárd tisztító készítményeknél a víz mennyisége körülbelül 70-95 tömeg%-át teszi ki a készítménynek. A megkívánt módon nem több, mint körülbelül 90 tömeg%-a a készítménynek víz. Minimálisan körülbelül 70 vagy 75 tömeg% víz alkalmazható.

A szilárd készítmény általában legalább körülbelül 10 tömeg%-ban anionos felületaktív anyag a teljes felületaktív anyag mennyiségére számítva, a megkívánt módon körülbelül 20, 30 vagy 40 tömeg%-ban minimálisan anionos felületaktív anyag. Egy szappan lényegében 95 %-ban, vagy e fölötti mértékben tartalmaz szappant az összes felületaktív anyag tömeg%-ában mérve. A szilárd anyagban a víz mennyisége minimálisan körülbelül 4, 6 vagy 8 tömeg% a készítményre számítva. Általában nem több, mint körülbelül 25 tömeg%, a megkívánt esetben körülbelül 20, 18 vagy 15 tömeg% alkalmazható.

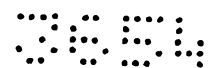
A találmány szerinti készítményeket a technika állásában ismert standard módszerek alkalmazásával állítjuk elő.

Tipikus készítmények az alábbiak:

**1. készítmény****Folyékony tisztító készítmények**

<b>Komponens</b>	<b>Tömeg%</b>
Nátrium-laureth-szulfát	8
Kókuszamidopropilbetain	3
Laurilpoliglükóz	1,1
Etilénglikol-disztearát	0,25
Nátrium-klorid	0,9
Polyquat 7	0,2
Glicerin	0,2
Tokoferol	0,15
Tokoferil-acetát	0,1
Laureth-4	0,1
Citromsav	0,07
Poloxamer 124	0,02
Retinil-palmitát	0,01
Nátrium-aszkorbil-foszfát	0,008
Színező-, kelátképző-, tartósító- és illatszer	1,3
Víz	kiegészítő mennyiség

Felhívjuk a figyelmet, hogy ebben a készítményben az A- és C-vitamin prekursorai kis mennyiségben szintén jelen vannak.

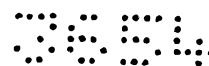


## 2. készítmény

Komponens	Tömeg%
Fehér ásványi olaj – könnyű	4,0
99,5 % glicerin – USP	2,0
Izohexadekán	1,5
Glicerin/PEG-100 szetarát keverék	2,0
Izopropil-palmitát	1,5
Hófehér petrolátum	1,25
Sztearinsav – A minőség	1,0
Cetil-sztearil-alkohol 50-50	1,0
Tokoferil-acetát	1,0
Szilikon – 350 CS	1,0
D-pantenol	0,5
Tokoferol	0,5
tartósító-, sűrítő-, kelátképző gyanta - és illatanyag	1,6
Víz	kiegészítő mennyiség

A kationos felvivő polimer jelenléte meglepő módon a további előnnyel szolgál, hogy a jelen találmány szerinti helyi készítményt stabilizálja. Anélkül, hogy a vitamint és a prekuzort a készítménnyel kompatibilizálnánk, a vitamin és a prekuzor megfelelő és konzisztens felviteli koncentrációja nehezebben érhető el.

Egy standard tusológélben 8,6 tömeg% nátrium-laureth-2-szulfát, 3 tömeg% kókusz-amidopropil-betain, 1,125 tömeg% decil-poliglükózid, körülbelül 1,5 dp, valamint 0,87 tömeg% nátrium-klorid sűrítőszer mellett, a készítmény fennmaradó része lényegében víz, 0,15 tömeg% E-vitamin adagolunk, és az alábbi komponenseket (az összes tömeg%-os érték a teljes készítményre számított). Az alábbi táblázatban a vitamin oldhatóságát szemrevételezéssel állapítottuk meg.



Kísérlet	Polyquat-7 (tömeg%)	EGDS* (tömeg%)	E-vitamin-acetát (tömeg%)	Vizuális vizsgálat eredménye
1.	0,2	---	0,1	a vitamin oldható és homogén, áttetsző
2.	0,2	0,25	0,1	a vitamin oldható és homogén
3.	0,2	---	0,5	a vitamin oldható és homogén
4.	0,2	0,25	0,5	a vitamin oldható és homogén
5.	---	---	0,1	igen enyhe fehér szegély, áttetsző
6.	---	0,25	0,1	igen enyhe fehér szegély
7.	---	---	0,5	a felületen fehér szegély
8.	---	0,25	0,5	a felületen fehér, gyöngyszerűnek látszó fehér szegély

\* etilén-glikol-disztearát

A megfigyelés szerint a kationos polimer a készítmény szemmel látható homogenitásához vezet. Úgy tűnik, hogy stabil emulzió alakul ki.

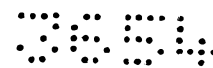
A jelen találmány szerinti készítmények jelentős hatást mutatnak, beleértve a hosszabb jelenlétet a bőrön, antioxidáns hatásnak, és jelentős mennyiségben maradnak vissza a bőrön, a bőrön való lerakódást mérve, azon vitaminlerakódáshoz képest, amely nagy mennyiségű szájon át bevett vitaminokból származik. Ily módon ezen készítmények jelentős védőhatást fejtenek ki és a bőr számára, különösen az emberi bőrre előnyösek.

Az alábbiakban ezen készítmények hatását bemutató kísérleteket ismertetünk.

### **A bőrön lerakódott E-vitamin hosszútávú hatása**

A vizsgálat során az 1. készítményt alkalmaztuk.

A. Tizenkettő (12) nőnemű kaukázusi, 18 és 55 év közötti korú önkéntest toboroztunk, míg végül 10 alany fejezte be a vizsgálatokat. Az alkalmazott készítmény ugyanaz, mint az 1. készítmény, kivéve, hogy nátri-



um-aszkorbil-foszfát nincs benne.

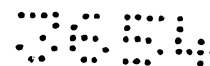
A terméket három (3) bőrterületen alkalmaztuk. A negyedik bőrterületet kezeletlenül hagytuk, ami kontrollként szolgált. A pontokat és a kezeletlen kontroll helyet véletlenszerűen osztottuk el az alanyok alkarján.

Az alanyoknak megengedtük, hogy a szokásos fürdési/zuhanyzási szokásaikat folytassák a vizsgálatot megelőzően, azonban a biztosított testápoló termék (a vitaminokat nem tartalmazó hordozó) napi használatára kértük meg a zuhanyzás, fürdés és kézmosás során. Arra kértük őket, hogy ne használjanak semmilyen kozmetikumot vagy nedvesítő anyagot a karjukon 7 nappal a vizsgálatot megelőzően és a vizsgálat időtartama alatt.

Az első vizsgálati napon egy előre meghatározott menetrend szerint az alanyok alkarját egy szakorvos vizsgálja meg a látható bőrrendellenesség feltárása végett. Egy jelölőtoll segítségével a technikus négy négyzet alakú területet jelöl meg (hozzávetőlegesen 5 x 5 cm) az alkaron egymástól egyenlő távolságra elosztva. Ezek a jelek adják meg azt a területet, amelyet a termékekkel ezt követően mosunk. A technikus ezután egy négyzet alakú területet (hozzávetőlegesen 3 x 3 cm) jelöl meg az egyes 5 x 5 cm-es területeken belül. Ezeket a kisebb területeket az etanolos extrakcióhoz használjuk.

Ezt követően az előre meghatározott helyek egyikét (1) etanollal extraháljuk az E-vitamin és E-vitamin-acetát alapértékének biokémiai analíziséhez. Egy injekcióstű segítségével 0,4 ml (hozzávetőlegesen 0,4 g) testápoló szert helyezünk a nedvesített kesztyűs kézre és finoman bemasszírozzuk (besimítjük) a megfelelő hely(ek)re az adott alkar(ko)n 1 percig. A helyeket folyó víz alatt (32 °C) 15-20 másodpercig leöblítjük és 1-2 percig száradni hagyjuk. A termékkel csak egyetlen mosást hajtunk végre.

A mosást követően hozzávetőlegesen 2 óra elteltével a helyek egyikét (1) etanollal az alábbiakban ismertettek szerint extraháljuk. Az etanolos extrakciót egy második helyen megismételjük 6 órával a mosás után. Az



alanyok a 2. és 6. órás bőrvizsgálat között (etanolos extrakció) elhagyhajták a vizsgálati helyet. Ezen idő alatt az alanyoknak nem megengedett, hogy a napon tartózkodjanak, kerti munkát végezzenek vagy bármilyen módon napsütésnek tegyék ki az alkarjaikat. A második napon, hozzávetőlegesen 24 órával a termék alkalmazását követően az utolsó megmaradt kezelt helyet extraháljuk, mint korábban. Az alanyoknak nem megengedett, hogy az alkarjaikat lemosás, megfürödjenek, zuhanyozzanak és ússzanak, vagy bármilyen módon nedvesség érje az alkarjaikat a vizsgálat időtartama alatt.

### B. Biokémiai analízis

A hely letörlése után a technikus egy 7,5 cm<sup>2</sup>-es üvegedényt helyez a helyileg kezelt területekre és 1 ml etanolt helyez az edénybe. Egy üvegbot segítségével 1 percen át finoman dörzsöli a bőrt és az etanolos extraktumot egy fiolába viszi át. Mindezt négyszer ismétljük, a kapott mintákat összeadjuk és nitrogénben megszárituk a HPLC analízishez.

### C. Statisztikai analízis

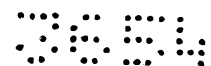
A különböző kezelések közötti különbségek szignifikanciáját kétutas ANOVA és párosított t-tesztel határozzuk meg 5 %-os szignifikancia-szintnél.

### D. Eredmények

#### 1. táblázat

<b>Időtartam a kezelés időpontjából számítva (h)</b>	<b>E-vitamin, pikomól/cm<sup>2</sup> bőrfelület (közéérték ± standard hiba)</b>
0 (kezeletlen kontroll)	38 ± 15
2	172 ± 17
6	136 ± 7
24	94 ± 17

P ≥ 0,05.



Amint az eredményekből látható, a kezelést követően 24 óra elteltével az E-vitamin koncentrációja hozzávetőlegesen 150 %-kal nagyobb, mint a kezeletlen kontroll bőrfelületen. Ez az E-vitamin lényegében azonnali és 24 óráig terjedő hozzáférhetőségét mutatja ( $p = 0,007$ ). Habár nem teljesen világos, hogy a lerakódott E-vitamin miért marad olyan tartósan a bőrön, az E-provitamin (E-vitamin-acetát) mérése lényeges. Ezen mennyiségeket a bőrön való alkalmazás idejétől függően az alábbiakban ismertetjük:

## 2. táblázat

Időtartam a kezelés időpontjából számítva (h)	E-provitamin, pikomól/cm <sup>2</sup> bőrfelület (közéérték ± standard hiba)
0 (kezeletlen kontroll)	86 ± 35
2	235 ± 5
6	198 ± 34

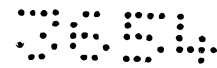
A kezeletlen kontroll területet és a 24 óra utáni E-provitamin koncentrációkat tekintve nincs lényeges különbség.

Az explantált bőrszöveten csak E-vitamin-acetátot alkalmazó vizsgálat E-vitamin kialakulását mutatja egy rövid, kevesebb, mint 3 órás indukciós periódus után az alkalmazástól számítva.

A provitamin és vitamin együttesével lényegesen több vitamin mérhető a bőrben legalább 6 óra és legfeljebb 24 óra elteltével, valamint lényegesen nagyobb koncentrációkat kapunk lényegében rögtön az alkalmazást követően.

### Az indukált lipid-hidroperoxid gátlása az emberi bőrben vitamin antioxidáns előzetes felvitelével

A vizsgálati eljárásban alkalmazott készítményben 0,25 tömeg% E-vitamin és 0,1 tömeg% E-vitamin-acetát található. A készítmény máskülönben



megegyezik az 1. készítménnyel.

#### A. Vizsgálati eljárás

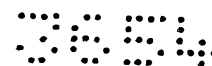
Tíz (10) nőnemű kaukázusi, 18-55 év közötti önkéntest toboroztunk, míg végül kilenc (9) alany fejezte be a vizsgálatot.

A vizsgálat véletlenszerű, kezelések közötti és alanyon belüli összehasonlítás, ahol az egyes alanyok ( $n = 9$ ) bal és jobb alkarját négy egymást követő napon 1 órára  $0,8 \pm 0,04$  ppm ózont tartalmazó levegőnek vagy csak levegőnek tettük ki. Ez az ózonkoncentráció olyan, amelyet a városi szmogban megtalálhatunk. Az ózonnal való érintkezést megelőzően az alkarokon véletlenszerűen meghatározott helyeket mostunk 0,25 % E-vitamint/0,1 % E-vitamin-acetátot vagy a hordozóját tartalmazó tusfürdő géllel. A bőr vizsgálatát a kezelést és az érintkeztetést megelőzően, majd a negyedik napon a vizsgálat befejezésével végeztük. A lipid-hidroperoxidra (LPO) vonatkozó adatok négy mintából származnak és egy Kamiya LPO-CC vizsgáló készlettel mértük.

A különböző kezelések és érintkeztetések közötti különbségek szignifikanciáját 5 %-os szignifikancia-szintnél határoztuk meg párosított t-tesztel és variancia analízissel JMP<sup>®</sup> statisztikai szoftver segítségével.

Az 1. napon az egyes alkarokon bőrfelületeket ragasztottunk le ragasztószalaggal, amelyek az LPO alapérték koncentráció meghatározására szolgálnak. Mielőtt ózonnal érintkeztettük volna, a megfelelő helyeket az alkarokon E-vitaminos tusfürdő géllel vagy a hordozójával 1 percen át mostuk (1x); a termékek 1 percen keresztül maradtak az adott helyen, amit követően leöblítettük. Mindkét alkart egyidejűleg mostuk a termékekkel. A szárítást követően etanolt alkalmaztunk az E-vitamin extrahálásához a stratum corneum-ról (bőr szaruréteg), míg az eltávolított ragtapaszt használtuk az LPO kinyeréséhez az ezt követő biokémiai analízishez (3M Tape 480).

A klinikai vizsgálatokat gyakorlott személy végezte a bőрпиrosságra



(erythema), bőrszárazságra és ödémára standardizált skálákat használva a vizsgálat megkezdése előtt, a vizsgálat alatt és ezt követően 24 órával a ragtapasz eltávolítása/etanolos extrakció (5. nap) után. A vizsgálati pontértékeket nem használtuk fel a bőr változásainak értékeléséhez, mivel a klinikai vizsgálat célja csak a váratlan események rögzítése.

### Eredmények

Az E-vitamin koncentrációja a bőrben a készítménnyel való egyszeri mosás után.

### 3. táblázat

<b>Egyszeri mosás</b>	<b>E-vitamin, pikomól/cm<sup>2</sup> bőrfelület (közéérték ± standard hiba)</b>
Hordozó	105 ± 36
Teszt készítmény E-vitaminnal és E-vitamin-acetáttal	495 ± 79

Az ózonnal való érintkezés csökkenti az E-vitamin mennyiségét, amelyet a bőrben mérünk a vitamint tartalmazó készítmény felvitelét követően, azonban ez a koncentráció még 230 %-kal nagyobb érték marad, mint abban a bőrben, amelyet a hordozóval kezelünk, lásd az alábbiakban.

### 4. táblázat

#### E-vitamin mennyisége a bőrben az érintkeztetés után

	<b>E-vitamin, pikomól/cm<sup>2</sup> bőrfelület (közéérték ± standard hiba)</b>
Hordozó, levegős érintkeztetés, kontroll	105 ± 36
E-vitaminos és E-vitamin-acetátos készítmény, levegős érintkeztetés	495 ± 79
E-vitaminos és E-vitamin-acetátos készítmény, ózonos érintkeztetés	346 ± 73



Azonban az előzetesen felvitt E-vitamin az LPO mennyiségének csökkentésére képes, amely az ózonnal való érintkeztetés során keletkezett, hozzávetőlegesen 30 %-kal, lásd az alábbiakban.

### 5. táblázat

#### LPO koncentráció a vitaminnal kezelt és a kezeletlen bőr esetén az ózonos érintkeztetés után

	LPO nanomól/cm <sup>2</sup> ± standard hiba
Kezeletlen	3,05 ± 0,84
Készítménnyel kezelt	2,1 ± 0,91

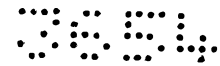
*Ex vivo* emberi bőrt és ugyanazon készítményt alkalmazva, mint az ózonos kísérletnél, kivéve, hogy az E-vitamin koncentráció 0,15 tömeg%, hasonló kísérletet hajtottunk végre kumén-hidroperoxidot alkalmazva oxidálószerként. Az eredményeket az alábbiakban ismertetjük:

### 6. táblázat

#### LPO koncentráció a vitaminnal kezelt és a kezeletlen bőr esetén kumén-hidroperoxidos érintkeztetés után

Bőrfelület kezelés	Semlegesített LPO %
Kezeletlen kontroll	0
Csak hordozó	7
E-vitaminos és E-vitamin-acetátos készítmény	51

A kumén-hidroperoxidos rendszert alkalmazva az előre felvitt vitamin legalább 44 %-os védelmet biztosít az LPO-val szemben.



**Az E-vitamin felvitele a bőrre a helyi készítményből több E-vitamint biztosít a bőrön, mint a szájon át bevehető E-vitamin tartalmú készítmény**

A kísérletekben az 1. készítményt alkalmazzuk, amely 0,15 tömeg% E-vitamint és 0,1 tömeg% E-vitamin-acetátot tartalmaz.

A. Vizsgálati módszer

Huszonegy (21) 18 év fölötti alany vesz részt a vizsgálatokban.

Tíz (10) alany van a tablettás csoportban.

Tizenegy (11) alany van a helyi készítményes csoportban.

Az E-vitamin bevitelének standardizálásához mindkét csoportot megkértük arra, hogy tartózkodjon vitaminok szedésétől és E-vitamin tartalmú bőrápoló szerek alkalmazásától. Annak bizonyossá tételére, hogy az önkéntesek nem használnak vitamintartalmú termékeket, testápolókkal, lemosóval és samponnal láttuk el őket, amelyeket az alanyok visszahoztak a vizsgálati helyszínre.

A mintázási eljárás szerint a tablettás csoportba tartozó alanyoknak 400 IU (13XRDI) E-vitamin tablettát adtunk és mindkét alkarjukat olyan tusológéllal mosattuk, amelyben nincs E-vitamin és -acetát prekursor. A helyi készítményes csoportban mindkét alkart olyan tusológéllal mosattuk, amely E-vitamint és E-vitamin-acetátot tartalmaz. Ezt az eljárást ismételtük az egyes napokon összesen 9 napig a helyi készítményes és tablettás csoportban.

A 9. napon közvetlenül az utolsó mosás és E-vitamin tablettá beszedése után bőrmintákat gyűjtöttünk az egyes alanyoktól és E-vitaminra analizáltuk az alábbi eljárás szerint: a technikus egy lyukat üveghengert (4,91 cm<sup>2</sup>) helyez a bőrfelületre és pipettával 1 ml etil-alkoholt (dehidratált alkohol-200 Proof) csepegtet rá. Az etil-alkoholt 1 percen át hagyjuk érintkezni a bőrrel. Miután egy üvegbottal megkevertük, az extraktumot eltávolítjuk. Ezt az el-

járást ismétljük további 3 alkalommal összesen 4 extrakciót végezve. A 4 egyesített extraktum E-vitamin és E-vitamin-acetát tartalmát analizáljuk.

### B. Eredmények

Az eredmények azt mutatják, hogy a bőrön lényegesen több E-vitamin található a helyi készítményből, mint az E-vitamin tablettá (400 I.U.) szedésével (amely 13-szorosa a napi ajánlott mennyiségnek), amint az alábbi táblázat alapján látható:

**7. táblázat**

Készítmény	E-vitamin, pikomól/cm <sup>2</sup> bőrfelület (közéérték ± standard hiba)
Kezeletlen	10 ± 1
Helyi készítmény	267 ± 8
Tabletta	78 ± 11

Ezek az adatok világosan mutatják, hogy a megfelelő helyi bőrkezelés hatékonyabb jelentős mennyiségű antioxidáns biztosítására a bőrben a vitaminok klasszikus szájon keresztüli bevitelével összehasonlítva.

Összegezve, három szokatlan hatást figyelhetünk meg. A helyi készítmény hosszantartó hatását, ami legalább 6 óra, kívánatos módon 15 óra és még kívánatosabb módon 24 óra vagy e fölötti, az előzetesen felvitt antioxidáns vitamin alkalmasságát legalább körülbelül 30 % LPO gátlására, kívánatosan legalább 40 vagy 50 % LPO gátlására, amely a bőrt ért behatás után keletkezett, és a helyi készítmény alkalmasságát nagyobb vitaminkoncentráció biztosítására a bőrön, mint a szájon át bevehető vitamin által biztosított koncentráció, még igen nagy mennyiségű tablettá fogyasztása esetén is, amely hatások valóban figyelemre méltóak.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Bőrön alkalmazható helyi készítmény, amely olyan mennyiségben tartalmazza az aktív antioxidáns vitamint és vitamin prekuzort, amely az alábbi csoportból megválasztott hatás eléréséhez megfelelő:

- a) vitamin koncentráció a bőrön, amely lényegesen fölötté van azon vitamin mennyiségnek, ami a kezeletlen bőrön van, legalább 15 órával azután, miután alkalmaztuk az említett vitamint tartalmazó készítményt,
- b) egy behatás által okozott lipid peroxid koncentráció csökkentése a bőrön, ami során a bőrt az említett vitamint tartalmazó készítménnyel kezeljük az említett behatást megelőzően,
- c) vitamin koncentráció a bőrön, amely lényegesen afölött a vitamin koncentráció fölött van a bőrön, amit a vitamin szájon keresztül történő alkalmazásával érnének el, vagy
- d) az a), b) vagy c) pont bármelyikének együttese.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vitamin az E-vitamin és a vitamin prekuzor az E-vitamin észtere, az észter 1-20 szénatomos alkilcsoportot tartalmaz.

3. A 2. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vitamin prekuzor E-vitamin-acetát.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény egy leöblíthető készítmény.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény további hatékony mennyiségű bőrtisztító felületaktív anyagot vagy annak keverékét tartalmazza.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény szilárd anyag.

7. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény folya-

dék.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, amelyben a folyadék egy gél.

9. A 2. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény egy leöblíthető készítmény.

10. A 9. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény további, hatékony mennyiségű bőrtisztító felületaktív anyagot vagy annak keverékét tartalmazza.

11. A 10. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény szilárd anyag.

12. A 10. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény folyadék.

13. A 12. igénypont szerinti készítmény, amelyben a folyadék egy gél.

14. A 9. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vitamin prekursor E-vitamin-acetát.

15. A 10. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vitamin prekursor E-vitamin-acetát.

16. A 11. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vitamin prekursor E-vitamin-acetát.

17. A 12. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vitamin prekursor E-vitamin-acetát.

18. A 13. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vitamin prekursor E-vitamin-acetát.

19. A 2. igénypont szerinti készítmény, amelyben a b) szerinti behatás ózonnal való érintkeztetés.

20. Eljárás, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy az eljárás során az 1. igénypont szerinti készítményt alkalmazzuk a bőrre.


21. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény stabilizáló hatásos mennyiségben kationos polimert tartalmaz.

22. Az 1. igénypont szerinti készítmény alkalmazása, amely során az 1. igénypontban felsorolt hatásokat érjük el.

23. Bőrön alkalmazható helyi készítmény, amely olyan mennyiségben tartalmazza az aktív antioxidáns vitamint és vitamin prekuzort, amely az alábbi csoportból megválasztott hatás eléréséhez megfelelő:

- a) vitamin koncentráció a bőrön, amely lényegesen fölötté van azon vitamin mennyiségnek, ami a kezeletlen bőrön van, legalább 6 órával azután, miután alkalmaztuk az említett vitamint tartalmazó helyi készítményt,
- b) egy behatás által okozott lipid peroxid koncentráció csökkentése a bőrön, ami során a bőrt az említett vitamint tartalmazó készítménnyel kezeljük az említett behatást megelőzően,
- c) vitamin koncentráció a bőrön, amely lényegesen afölött a vitamin koncentráció fölött van a bőrön, amit a vitamin szájon keresztül történő alkalmazásával érünk el, vagy
- d) az a), b) vagy c) pont bármelyikének együttese.

A meghatalmazott:

  
**DANUBIA**  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
Dr. Vályon Józsefné  
szabadalmi ügyvivő

Kapir néllm  
4