(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
212 706 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 02032
(22) A bejelentés napja: 1993. 07. 15.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 42 23 463.8 1992. 07. 16. DE

(51) Int. Cl.[6]
A 61 K 7/42

(40) A közzététel napja: 1994. 02. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1996. 10. 28.

(72) Feltalálók:
Finkel, Peter, Köln (DE)
dr. Voss, Eckart, Leverkusen (DE)

(73) Szabadalmas:
Bayer AG., Leverkusen (DE)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) Kozmetikai készítmény fény által okozott bőrelváltozások ellen és eljárás ennek előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény a szokásos alapanyagok és segédanyagok mellett

0,1–20 tömeg% UV-szűrőként egy vagy több benzilidén-kámfor-származék, p-amino-benzoesav és/vagy annak származéka, cinnamát és/vagy annak származéka, benzoxazol-származék, benzofenon-származék és/vagy benzotriazol-származék,

0,1–10 tömeg% E-vitamin-linoleát és/vagy E-vitamin-acetát és

0,1–10 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán

kombinációját tartalmazza.

HU 212 706 B

A találmány tárgya új kozmetikai bőrápoló készítmény, amely lehetővé teszi UV sugárzást elnyelő anyagok és egy gyökfogó rendszer kombinációjának külső alkalmazását, valamint eljárás ennek előállítására.

A kozmetikai bőrápoló készítmények a szokásos bőrápoló komponensek mellett UV–B- és/vagy UV–A-szűrőket tartalmaznak a bőr öregedéséért felelős UV-sugárzás csökkentése érdekében. Az ilyen típusú sugárzás nagy része azonban ennek ellenére eléri a mélyebb bőrrétegeket, és ott különböző károsító hatásokat vált ki. A legjelentősebb károsító hatás a szabad gyökök képzésében jelentkezik, amelyek igen energiagazdag köztitermékek, és ezek változatos módon támadják a bőrnek a rugalmasságot és nedvességtartást biztosító alkotóelemeit.

A leghatékonyabb gyökfogók az E-vitamin-származékok, amelyek biológiai hatása az antioxidáns hatáson alapszik [H. Möller és munkatársai: Parfümerie und Kosmetik, *68*, 11, 688 (1987)]. A szokásos E vitamin-származékok gyökfogó hatását a kozmetikai bőrápoló készítményekben korlátozza az epidermiszben mutatott nem kielégítő és/vagy inhomogén eloszlás. Így az epidermisz általában legérzékenyebb rétegében csak csekély hatóanyag koncentráció érhető el, és ilyen értelemben jelentős javulás a hordozóanyagként gyakran alkalmazott liposzómákkal sem érhető el.

Olyan új kozmetikai ápoló készítményt találtunk, amely felhasználható a bőr fény által kiváltott öregedésének kezelésére, és amely a szokásos alapanyagok és segédanyagok mellett E-vitamin-származék és 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán, valamint legalább egy UV-szűrő kombinációját tartalmazza.

A találmány tárgya tehát kozmetikai bőrápoló készítmény, amely a szokásos alapanyagok és segédanyagok mellett

0,1–20 tömeg% UV-szűrőként egy vagy több benzilidén-kámfor-származék, p-amino-benzoesav és/vagy annak származéka, cinnamát és/vagy annak származéka, benzoxazol-származék, benzofenon-származék és/vagy benzotriazol-származék,

0,1–10 tömeg% E-vitamin-linoleát és/vagy E-vitamin-acetát és

0,1–10 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán

kombinációját tartalmazza.

A 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán haj- és bőrápolószerként az irodalomból ismert. Ez az anyag megőrzi a haj nedvességét, védi a hajat a mechanikai sérülésektől, elősegíti a pantenol és az aminosavak behatolását, visszaadja a matt haj fényét, növeli a bőr nedvességmegtartó képességét és annak simaságát [G. Erlemann és munkatársai: Seifen, Öle, Fette *117*, 10, 379 (1991)].

A 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán és egy E-vitamin-származék kombinációja nem ismert. A vegyület elősegíti az E-vitamin-származék bőrbe történő penetrációját és/vagy diffúzióját.

Azt találtuk továbbá, hogy az új találmány szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény, amely a szokásos alapanyagok és segédanyagok mellett egy vagy több UV-szűrő, E-vitamin-származék és 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil pentadekán és legalább egy UV-szűrő kombinációjából áll, előállítható, ha a komponenseket egymással keverjük, és adott esetben homogenizáljuk. Az eljárást előnyösen evakuált berendezésben valósítjuk meg a levegő bedolgozásának elkerülése érdekében.

Meglepő módon a találmány szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény nem rendelkezik a technika állásából ismert készítmények szokásos hátrányaival.

Az E-vitamin-származék hatásának optimalizálásához különböző kísérleteket végeztünk az anyagnak az epidermiszben történő penetrációjának és diffúziójának javítása érdekében, és ennek során azt találtuk, hogy az E-vitamin-származékok és 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán kombinációja biztosítja az E-vitamin-származékok epidermiszben történő teljesen homogén eloszlását. Azt találtuk továbbá, hogy a találmány szerinti bőrápoló készítményben az E-vitamin-származékok nyújtott hatást váltanak ki a bőrben, elsősorban az öregedési folyamatokban érintett mélyebb epidermisz rétegekben. Ezzel kielégítjük a gyökfogó rendszereknek a fénynek kitett bőrben történő alkalmazásával szemben támasztott követelményeket.

A találmány szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény tehát hatékonyan védi a bőrt és kiváló kozmetikai tulajdonságokkal rendelkezik.

A találmány értelmében E-vitamin-származékként előnyösen E-vitamin-észtereket alkalmazunk. Ilyen értelemben különösen előnyösen alkalmazható az E-vitamin-linoleát és E-vitamin-acetát, valamint ezek elegye.

A találmány szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény a szokásos alapanyagok és segédanyagok mellett előnyösen

0,1–10 tömeg% E-vitamin-linoleát és/vagy E-vitamin-acetát és

0,1–10 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán, valamint

0,1–20 tömeg% egy vagy több UV-szűrő

kombinációját tartalmazza.

A találmány szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény a szokásos alapanyagok és segédanyagok mellett különösen előnyösen

0,3–8 tömeg% E-vitamin-linoleát és/vagy E-vitamin-acetát és

0,3–5 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán, valamint

0,3–10 tömeg% egy vagy több UV-szűrő

kombinációját tartalmazza.

A fent ismertetett kozmetikai bőrápoló készítmények előnyösen legalább egy UV-szűrőt tartalmaznak a megadott koncentrációban.

UV-szűrőként előnyösen az EG ajánlási listában felsorolt UV-abszorbeáló vegyületeket alkalmazzuk (Vierzehnten Richtlinie 92/8/EWG der Komission, 1992. február 18.).

Az ilyen vegyületekre példaként említhetők a benzilidén-kámfor-származékok, p-amino-benzoesav és származékai, cinnamát és származékai, benzoxazol-

származékok, benzofenon-származékok és benzotriazol-származékok.

UV-szűrőként előnyösen alkalmazhatók a következő vegyületek:

N-propoxilezett 4-amino-benzoesav-etil-észter (izomerelegy),
etoxilezett 4-amino-benzoesav-etil-észter,
4-amino-benzoesav-gliceril-észter,
2-etil-hexil-4-dimetil-amino-benzoát,
2-etil-hexil-szalicilát,
4-metoxi-fahéjsav-izopentil-észter (izomerelegy),
2-etil-hexil-4-metoxi-cinnamát,
2-hidroxi-4-metoxi-4'-metil-benzofenon (Mexenon, INN),
2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-5-szulfonsav és nátriumsója (sulisobenzon és nátriumsója),
α-(2-oxoborn-3-ilidén-toluol)-4-szulfonsav és sója,
3-(4'-metil-benzilidén)-d,l-kámforsav,
3-benzilidén-kámforsav,
4-izopropil-dibenzoil-metán,
4-izopropil-benzil-szaliciklát,
1-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-metoxi-fenil)-propán-1,3-dion,
2,4,6-trianilin-(p-karbo-2'-etil-hexil-1'-oxi)-1,3,5-triazin.

UV-szűrőként különösen előnyösen alkalmazható a
2-etoxi-hexil-p-(dimetil-amino)-benzoát,
2-etil-hexil-p-metoxi-cinnamát,
3-(4'-metil-benzilidén)-d,l-kámforsav,
2-hidroxi-5-metoxi-benzofenon,
2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-5-szulfonsav, és
2-fenil-benzimidazol-5-szulfonsav.

A találmány szerinti kozmetikai készítmény a fent említett hatóanyag kombináció mellett a kozmetikai készítményekben szokásos alapanyagokat és segédanyagokat, elsősorban stabilizátorokat és antioxidánsokat, így butil-hidroxi-anizolt, butil-hidroxi-toluolt, EDTA-t, valamint sókat, így magnézium-szulfátot tartalmaz, amelynek mennyisége általában 0,02–5 tömeg%.

Alapanyagként és segédanyagként alkalmazhatók továbbá kozmetikumokban szokásos oldószerek, így víz, amelynek mennyisége legfeljebb 80 tömeg%, valamint monoalkoholok, 1–6 szénatomos polialkoholok vagy ezek elegyei, valamint ásványi, állati vagy növényi olajok, így paraffinolaj vagy viaszok, így mikroviasz, zsírsav, zsíralkohol, zsírsav-észter, így cetil-sztearil-izononanoát és izopropil-palmitát, zsíralkohol-éter, etoxilezett zsíralkohol, lanolin és származékai, valamint szilikonolaj, amelynek mennyisége általában 0,5–50 tömeg%, előnyösen 0,5–30 tömeg%, különösen előnyösen 5–30 tömeg%.

A találmány szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény további komponensként adott esetben emulgeátorokat tartalmaz 0,1–20 tömeg%, előnyösen 0,2–10 tömeg% mennyiségben. Emulgeátorként előnyösen alkalmazhatók a kozmetikumokban szokásos, elsősorban nemionos, anionos, kationos vagy amfoter vegyületek, például sztirol, poliol-zsírsav-észter és zsíralkohol-éter, zsírsavak alkálifém- vagy trietanol-aminsója, nátrium-cetil-sztearil-szulfát, tetracil-ammónium-halogenid vagy foszfolipid. Példaként említhető a glicerin-szorbitán-zsírsav-észter, poli(oxi-etilén)-zsírsav-észter vagy alkil-tetraglikol-éter-O-foszforsav-észter.

További komponensként alkalmazhatók vastagítószerek és gélesítőszerek, általában 0,02–5 tömeg%, előnyösen 0,1–2 tömeg% mennyiségben. Ezekre példaként említhető a poliakrilsav-származékok, cellulózszármazékok, bentonit, xantán-származékok, alginátok, guárliszt, és szentjánoskenyérliszt, ezen belül elsősorban a poliakrilsavamid és cink-sztearát.

A találmány szerinti készítményben alkalmazható további kozmetikai segédanyagokra példaként említhetők a nedvesítőszerek 0,5–15 tömeg% mennyiségben, valamint a színezékek, pufferanyagok, konzerválószerek és parfümolajok 0,01–5,0 tömeg% mennyiségben.

Nedvesítőszerként alkalmazhatók például a rövidszénláncú polialkoholok, így glicerin, propilénglikol, butilénglikol és szorbitol, valamint 2-pirrolidon-5-karbonsav és nátriumsója, tejsav és sói, karbamid, proteinek és protein-származékok, így kollagén, továbbá hialuronsav.

A találmány szerinti kozmetikai készítményben alkalmazható színezékekre példaként említhetők a Farbe C. I. 16 155, Farbe C. I. 61 570, Farbe C. I. 42 051, Farbe C. I. 15 985 és Farbe C. I. 77 492 jelű színezékek.

Konzerválószerként alkalmazható például 2,4-hexadiénsav (szorbinsav) és sója, 2-hidroxi-benzoesav, ennek sója vagy észtere, 3-acetil-6-metil-2,4(3H)-piranidon (dihidracetsav) és sója, 1,1-metilén-bisz[3-(1-hidroxi-metil-2,4-dioximidazolidin-5-il)-karbamid], imidazolidinil-karbamid, 2-fenoxi-etanol és benzil-alkohol.

A találmány szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény előnyösen emulzió (krém vagy tej) formájában fordul elő, amely lehet olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban típusú emulzió. Az előállítást általában a komponensek összekeverésével végezzük, amelyhez adott esetben homogenizálás csatlakozik. Ennek során adott esetben evakuált berendezésben dolgozunk.

A találmány tárgyát közelebbről az alábbi példákkal világítjuk meg anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

1a példa

Olaj-a-vízben típusú emulzió (krém készítmény)

I. poliszorbát 60 (Bayer AG)	1,5 g
szorbitán-sztearát (emulgeátor)	0,9 g
oktil-dodekanol	10,0 g
cetearil-alkohol (zsírkomponens)	6,0 g
II. poliakrilsavamid (vastagítószer)	0,6 g
III. E-vitamin-linoleát	5,0 g
2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán	2,0 g
IV. parfümolaj	0,3 g
konzerválószer	tetszés szerint
V. glicerin (nedvesítőszer)	5,0 g
víz	ad 100,0 g.

1b példa

Az 1a példával azonos összetételű készítmény, azzal a különbséggel, hogy további komponensként 2,0 g p-metoxi-fahéjsav-etil-észtert (UV–B-szűrő) tartalmaz 66,1 g víztartalom mellett.

Az 1a és 1b példában megadott készítmény előállításához az I. keveréket 75 °C hőmérsékleten megolvasztjuk, ebben diszpergáljuk a II. komponenst, majd hozzáadjuk az azonos hőmérsékletre melegített V. oldatot. További keverés és homogenizálás közben hagyjuk 35 °C hőmérsékletre hűlni, majd hozzáadjuk a III. és IV. keveréket, végül vízzel 100 g-ra hígítjuk. Ezután kevertetés közben hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Az eljárást előnyösen evakuált berendezésben végezzük a levegő bedolgozásának elkerülése érdekében.

2a példa

Olaj-a-vízben típusú emulzió (lotion készítmény)

I. trilauret-4-foszfát (emulgeátor)	1,0 g
vékonyan folyó paraffinolaj (zsírsav komponens)	10,0 g
izopropil-palmitát (zsírsav komponens)	5,0 g
II. poliakrilsavamid (vastagítószer)	0,8 g
III. E-vitamin-linoleát	0,5 g
2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán	0,5 g
IV. parfümolaj	0,3 g
konzerválószer	tetszés szerint
V. glicerin (nedvesítőszer)	5,0 g
szacharid-izomerát (nedvesítőszer)	3,0 g
víz	ad 100,0 g.

A 2a példában megadott összetételű készítmény, azzal a különbséggel, hogy további komponensként 2,0 g UV–B-szűrőt tartalmaz 71,3 g víztartalom mellett.

A 2a és 2b példa szerinti készítmény előállításához az I. keveréket 75 °C hőmérsékleten megolvasztjuk, ebben diszpergáljuk a II. komponenst, és hozzáadjuk az azonos hőmérsékletre melegített V. oldatot. Kevertetés és homogenizálás közben hagyjuk 35 °C hőmérsékletre hűlni, majd hozzáadjuk a III. és IV. keveréket, vízzel 100 g-ra hígítjuk, és további kevertetés közben hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Az eljárás során előnyösen evakuált berendezésben dolgozunk a levegő bedolgozásának elkerülése érdekében.

3a példa

Víz-az-olajban típusú emulzió (krém készítmény)

I. cetil-dimetikon-kopoliol (és) cetil-dimetikon (és) poligliceril-3-oleát (és) hexil-laurát (emulgeátor)	5,0 g
izohexadekán (zsírkomponens)	8,0 g
kapril-/kaprin-triglicerid (zsírkomponens)	8,0 g
mikroviasz (zsírkomponens)	5,0 g
p-metoxi-fahéjsav-etil-észter (UV–B-szűrőanyag)	2,0 g
II. E-vitamin-linoleát	2,0 g
2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán	1,0 g
III. parfümolaj	0,5 g
konzerválószer	tetszés szerint
IV. glicerin (nedvesítőszer)	3,0 g
nátrium-klorid (stabilizátor)	1,5 g
víz	ad 100,0 g.

3b példa

A 3a példa szerintivel azonos összetételű készítmény, azzal a különbséggel, hogy UV–B-szűranyagot nem tartalmaz 65,4 g víztartalom mellett.

A 3a és 3b példa szerinti készítmények előállításához az I. keveréket 75 °C hőmérsékleten megolvasztjuk, kevertetés közben hozzáadjuk az azonos hőmérsékletre melegített IV. oldatot, majd további kevertetés és homogenizálás közben hagyjuk 35 °C hőmérsékletre hűlni. Ezután hozzáadjuk a II. és III. keveréket, vízzel 100 g-ra hígítjuk, és további kevertetés közben hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Az eljárás során előnyösen evakuált berendezésben dolgozunk a levegő bedolgozásának elkerülése érdekében.

A példa

A gyökfogó hatás in vitro vizsgálathoz 1 tömeg% E-vitamin-acetátot és 0,1 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekánt tartalmazó oldatot (A oldat) és 1 tömeg% E-vitamin-acetátot és 10 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekánt tartalmazó oldatot (B oldat) készítünk lúgos oldat formájában.

A fenti oldatokkal bekenjük a vizsgálati személyek alkarját. A kezelést 100 µl oldattal naponta kétszer és nyolc napon keresztül egy 2,5 cm átmérőjű bőrfelületen végezzük. Kontrollként kezeletlen bőrfelületet alkalmazunk.

A nyolcadik napon 40 µl β-karotin oldatot viszünk fel a vizsgált bőrfelületre az utolsó kezelés után 30 perccel. További 30 perc elteltével a bőrfelületet UV-fénnyel besugározzuk (Ultra–Vitalux lámpa, 60 cm távolság). Extrakció után a β-karotin mennyiségét HPLC vizsgálattal határozzuk meg (LiChrospher RP 18 töltet, metanol/hexán 75:25).

A mérési eredmények szerint az A és B oldat jelentős mértékben gátolja a β-karotin elszíneződését, vagyis szignifikáns gyökfogó hatással rendelkezik. A 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán nagyobb koncentrációja miatt a B oldat hatásosabb, mint az A oldat.

B példa

Az E-vitamin-linoleát felszívódásának vizsgálatához 14–C jelölt E vitamin-linoleátot tartalmazó készítményt viszünk fel 1, illetve 7 napon keresztül minisertések bőrése. A vizsgált A készítmény 423 mg E-vitamin-linoleátot és 19,654 g krémalapot tartalmazó kozmetikai krém, a B készítmény összetétele azonos, azzal a különbséggel, hogy további komponensként 2 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekánt tartalmaz.

A kezelés után kimetsszük a kezelt bőrt és folyadék

szcintillációs számlálással mérjük a radioaktivitást. A mérési adatokból meghatározható a bőrbe felszívódott E-vitamin-linoleát mennyisége.

Az eredményeket az alábbi táblázatban adjuk meg:

Készítmény	E-vitamin-linoleát mennyisége (μg/g)	
A	0,14	0,42
B	0,23	0,63

A fenti adatokból látható, hogy a 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán jelentős mértékben fokozza az E-vitamin-linoleát felszívódását.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Kozmetikai bőrápoló készítmény, fény által okozott elváltozások ellen, *azzal jellemezve*, hogy a szokásos alapanyagok és segédanyagok mellett

0,1–20 tömeg% UV-szűrőként egy vagy több benzilidén-kámfor-származék, p-amino-benzoesav és/vagy annak származéka, cinnamát és/vagy annak származéka, benzoxazol-származék, benzofenon-származék és/vagy benzotriazol-származék,

0,1–10 tömeg% E-vitamin-linoleát és/vagy E-vitamin-acetát és

0,1–10 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán

kombinációját tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény emulzió formájában, *azzal jellemezve*, hogy a szokásos alapanyagok és segédanyagok mellett

0,3–10 tömeg% egy vagy több UV szűrő,

0,3–8 tömeg% E-vitamin-linoleát és/vagy E-vitamin-acetát,

0,3–5 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekán

kombinációját tartalmazza.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény, *azzal jellemezve*, hogy tejszerű vagy krémes formában olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban típusú emulzióból áll.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény, *azzal jellemezve*, hogy

0,5–10 tömeg% egy vagy több UV szűrő,

0,1–10 tömeg% E-vitamin-linoleátot és/vagy E-vitamin-acetátot, valamint

0,1–5 tömeg% 2-(dihidroxi-etil)-2-hidroxi-6,10,14-trimetil-pentadekánt

tartalmaz.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény, *azzal jellemezve*, hogy alapanyagként vagy segédanyagként egy vagy több antioxidánst, oldószert, ásványi, állati vagy növényi olajat vagy viaszt, zsírsavat, zsíralkoholt, zsírsav-észtert, zsíralkohol-étert, etoxilezett zsíralkoholt, lanolint vagy lanolin-származékot, szilikonolajat, emulgeátort, vastagítószert, nedvesítőszert, színezéket, pufferanyagot, konzerválószert és parfümolajat tartalmaz.

6. Eljárás az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti kozmetikai bőrápoló készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–5. igénypont bármelyikében megnevezett hatóanyagokat a szokásos alapanyagokkal és segédanyagokkal keverjük, adott esetben elődiszpergálás, keverés és/vagy homogenizálás közben, amikoris adott esetben evakuált berendezésben dolgozunk.