

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.09.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9710866**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.06.2000**
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/05704**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/11237**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 732

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 7/48

A 61 P 17/00

(71) Přihlašovatel:

THE BOOTS COMPANY PLC,
Nottingham, GB;

(72) Původce:

Fructus Alain E., Courbevoie, FR;
Bobier-Rival Carine, Cergy, FR;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Dermatologický a/nebo kosmetický
prostředek a jeho použití**

(57) Anotace:

Dermatologický a/nebo kosmetický prostředek, který umožňuje zabránit výskytu symptomů přecitlivělosti a/nebo kožní nesnášenlivosti, a který obsahuje účinnou kombinaci inhibitorů mikrobiální proliferace obsahující a) první inhibitor mikrobiální proliferace, který obsahuje vodnou směs polyakrylátu sodného, alespoň jeden polyol a alespoň jednu glykolovou sloučeninu podle vzorce (I): $R_1-O-(R_2-O)_nR_3$, kde R_1 a R_3 je nezávisle H nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, R_2 je přímá nebo rozvětvená alkylénová skupina a n je 1 až 400 000, a b) druhý inhibitor mikrobiální proliferace, který obsahuje alespoň jeden éter monoalkylglycerinu nebo jeho ester podle vzorce (II): $R_4OCH_2CH(OH)CH_2OR_5$, kde R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 6 až 24 atomů uhlíku, R_5 je H nebo přímá nebo rozvětvená alkanoylová skupina obsahující 8 až 24 atomů uhlíku. Řešení se týká lokální a topické aplikace prostředku a také jeho použití jako léku, zvláště pro léčení symptomů přecitlivělosti a nesnášenlivosti kůže, psoriázy, atopie, akné a stárnutí kůže a pro prevenci symptomů benigních sezónních světelných vyrážek.

28.02.00

1000-432

177 654/HK

1

Dermatologický a/nebo kosmetický prostředek a jeho použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká dermatologického prostředku, který neobsahuje žádné chemické konzervační látky a žádný parfém ani barvivo, a který umožňuje zabránit výskytu symptomů přecitlivělosti (hypersenzitivity) a/nebo kožní nesnášenlivosti po dobu topické aplikace prostředku.

Dosavadní stav techniky

Citlivé nebo reaktivní pokožky jsou takové pokožky, které snadno reagují na alergenů nebo dráždivé látky po té, co dojde k porušení kožní permeability ve spojení se změnami bariérové funkce *stratum corneum* a s nerovnováhou ve tvorbě epidermálních cytokinů.

Změny kožní permeability vedou ke vzniku subjektivních a objektivních příznaků.

Výskyt objektivních příznaků je zvláště pozorován tehdy, když se užívají běžné kosmetické nebo hygienické prostředky. K příznakům patří svědivé, hlodavé, píchavé, pálivé, bodavé a palčivé pocity.

Objektivní příznaky se objevují nepravidelně, a sice jde o xerózu (suchost kůže), seboroickou dermatitidu, teleangiektázii (rozšíření kapilár), šupinatění, zčervenání, puchýřky nebo i edém.

Podle specialistů se mohou subjektivní i objektivní příznaky objevovat na krátkou dobu bezprostředně po aplikaci kosmetického prostředku nebo se projeví přechodným způsobem

anebo přetrvávají dlouhou dobu, a to buďto po celý den nebo intermitentním způsobem během dne. Takže tyto příznaky jsou buďto nenápadné nebo silné a mohou vyžadovat lékařské posouzení.

Osoby, u kterých se projevují symptomy přecitlivělosti a kožní nesnášenlivosti mohou být:

- nositelé dermatózy (atopické, seboroické dermatitidy),
- osoby vystavené traumatům (spáleniny od slunce, popáleniny)
- subjekty bez předchozí dermatologické anamnézy, ale přesto s výskytem objektivních i subjektivních příznaků,
- subjekty po proběhlém léčení

Takže bylo v současnosti ukázáno, že kromě kosmetických nebo hygienických prostředků pro denní užívání, celá řada faktorů jako je věk, pohlaví, životní styl a povolání pacienta společně s životním prostředím zjevně intervenují s kožní citlivostí nebo dráždivostí.

Mezi těmito faktory je významným věk pacienta. Skutečně děti vykazují významnější kožní citlivost než dospělí. Ženy mají významnější problémy s přecitlivělostí a kožní nesnášenlivostí než muži. Hormonální cyklické změny výrazně ovlivňují reaktivitu pokožky žen. A stejně tak emoce, stres denního života, spotřeba alkoholu a kořeněného jídla, užívání vody a detergentů v průběhu dne, rozdíly v teplotě a znečištění vzduchu mají značný vliv na kožní citlivost.

Avšak specialisté stále zkoumají krátkodobé a dlouhodobé důsledky fenoménu přecitlivělosti a kožní nesnášenlivosti. Nedávné studie ukázaly, že neexistuje žádná souvislost mezi nesnášenlivou pokožkou a výskytem dříve existující nemoci. Naopak, určité studie vedly k domněnce, že citlivá nebo reaktivní pokožka je faktor, který stimuluje kontaktní alergii. Kromě toho, *in vivo* vyhodnocení fenoménu kožních

podráždění měřením nepatrných ztrát vody z epidermis ukázalo, že kožní podráždění může vést k porušení hydrolipidového filmu na povrchu pokožky a tím způsobit zvýšení ztrát vody z epidermis a tak stárnutí pokožky.

Je známo, že určité složky kosmetických nebo hygienických produktů, jako jsou chemické konzervační látky, parfémy, barviva, chemické protisluneční faktory a etanol, mohou způsobovat podráždění a/nebo projevy kožní nesnášenlivosti a dokonce kontaktní alergii.

Proto původce hledal řešení problému přecitlivělosti a kožní nesnášenlivosti v tom, že připravil kosmetický nebo dermatologický přípravek, který neobsahuje aktivní látky nebo suroviny typu konzervačních látek, které by mohly působit jako potenciální dráždivá nebo alergenní činidla.

Dermatologické nebo kosmetické prostředky pro nesterilní topickou aplikaci jsou vystaveny nebezpečí mikrobiologické kontaminace během výroby, během balení a hlavně v průběhu užívání pacientem nebo spotřebitelem.

Z tohoto důvodu bylo pro zlepšení konzervace produktu dosud běžné:

- přidávání chemických konzervačních látek jako jsou parabeny nebo donory formolu,
- přidávání přírodních konzervačních látek jako jsou extrakty esenciálních olejů,
- formulace s minimálním obsahem vody,
- změna určitých fyzikálních faktorů v prostředku, jako je pH, aktivita vody (a_w) nebo redoxní potenciál,
- přidávání kationtových surfaktantů, které mají antimikrobiální vlastnosti,
- použití biologických systémů jako jsou určité proteiny a/nebo enzymy,
- použití etanolu.

Avšak chemická a/nebo přírodní konzervační činidla a kationtové surfaktanty (povrchově aktivní látky), bez ohledu na jejich antimikrobiální účinnost, často způsobují nesnášenlivé reakce, jako jsou např. podráždění a/nebo alergie.

Kromě toho vývoj kosmetických produktů buďto v podmínkách extrémního pH nebo redukce obsahu vody v prostředku a/nebo aktivity vody (a_w) zvýšením obsahu cukru a soli, aby se zabránilo mikrobiální proliferaci, nesplňuje požadavky ani vědců ani spotřebitelů.

Bylo navrženo použití určitých zahušťovacích činidel, jako jsou polyakryláty a polymetakryláty a jejich deriváty (patent FR 2 282 296 a přihláška patentu WO 97/05856), coby antimikrobiálních činidel v kosmetických prostředcích. Polymetakrylát interferuje s aktivitou vody (a_w) a projevuje silný osmotický účinek na prostředí, což umožňuje inaktivaci mikroorganismů, které se dostaly do kosmetického nebo dermatologického prostředku, a to tím, že jim odejme vodu. Avšak jejich použití je velmi omezené, hlavně pro relativně vysoká koncentrace, které jsou nutné k dosažení antimikrobiálního účinku. V těchto koncentracích nemohou být získané prostředky užívány spotřebitelem účinným způsobem, neboť je obtížné je aplikovat pro jejich příliš lepkavou konzistenci. Navíc jejich nedobrý estetický vzhled odpuzuje spotřebitele od jejich opakovaného použití.

Bylo také navrženo použití hygroskopických činidel, např. jsou polyoly glycerinu, propylenglykolu nebo PEG, jako antimikrobiálních činidel. Avšak jejich použití je také omezené, jelikož vysoké koncentrace sloučenin tohoto typu nutná pro dosažení antimikrobiálního účinku podporuje pronikání účinných látek a způsobuje, že pronikají příliš hluboko. Účinné látky pak pronikají do systémového oběhu.

jedince a mohou způsobovat nežádoucí vedlejší účinky, přičemž se jejich původní topické vlastnosti špatně využijí nebo zhorší.

Podstata vynálezu

Hlavním předmětem předkládaného vynálezu je dermatologický nebo kosmetický prostředek, který neobsahuje žádné chemické konzervační látky a žádný parfém ani barvivo, a který umožňuje zabránit výskytu symptomů přecitlivělosti a/nebo kožní nesnášenlivosti po dobu topické aplikace prostředku. Hlavním rysem prostředku je to, že obsahuje synergickou směs dvou inhibitorů mikrobiální proliferace.

Původci objevili, že současná přítomnost těchto dvou inhibitorů mikrobiální proliferace dovoluje, díky synergickému efektu, jehož mechanismus není úplně objasněn, podstatné snížení jejich koncentrace. Tyto snížené koncentrace umožňují, aby bylo dosaženo požadovaného antimikrobiálního účinku bez nevýhod pozorovaných při použití každého z inhibitorů jednotlivě.

Předkládaný vynález poskytuje dermatologický a/nebo kosmetický prostředek, který umožňuje zabránit výskytu symptomů přecitlivělosti a/nebo kožní nesnášenlivosti, přičemž tento prostředek obsahuje účinnou kombinaci inhibitorů mikrobiální proliferace obsahující

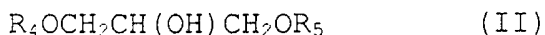
a) první inhibitor mikrobiální proliferace, který obsahuje vodnou směs polyakrylátu sodného, alespoň jeden polyol a alespoň jednu glykolovou sloučeninu podle vzorce I:



kde R_1 a R_3 jsou nezávisle H nebo přímá či rozvětvené alkylové skupiny obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, R_2 je přímá nebo

rozvětvená alkylenová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku a n je 1 až 400 000,

a b) druhý inhibitor mikrobiální proliferace, který obsahuje alespoň jeden monoalkylglycerinéter nebo jeho ester podle vzorce II:



kde R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 6 až 24 atomů uhlíku a R_5 je H nebo přímá nebo rozvětvená alkanoylová skupina obsahující 8 až 24 atomů uhlíku.

Předkládaný vynález se také týká dermatologického nebo kosmetického prostředku, který obsahuje alespoň jednu polysacharidovou klovatinu, jako je modifikovaná celulóza a/nebo alespoň jednu polysacharidovou klovatinu získanou fermentací xantanové klovatiny a/nebo sklerociové klovatiny, výhodně směs dvou posledně jmenovaných.

Kosmetické nebo dermatologické prostředky pro topickou aplikaci jsou často formulovány v podobě emulzí. Emulze se vytvoří dispergováním dvou nemísitelných kapalin pomocí surfaktantu (povrchově aktivní látky). Emulze jsou termodynamicky nestabilní systémy a stabilita emulze se může zlepšit zvýšením viskozity dispergované a dispergující fáze. Avšak ze stavu techniky je známo, že jistá gelotvorná činidla mohou stabilizovat emulzi bez použití surfaktantu (viz patent WO 96/37180).

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je použití imunomodulačních molekul, výhodně syntetických peptidů pro modulaci sekrece mediátorů zánětu a cytokinů v důsledku kožního podráždění.

Alergeny jsou látky, které jsou rozpoznávány jako cizí obranným systémem kůže a vyvolávají hypersenzitivní reakci nebo alergii. Jsou součástí našeho životního prostředí. Jsou přítomny v ovzduší jako např. pyl, zvířecí srst, ve vodě jako

např. kalciové soli, a v mnoha běžně užívaných kosmetických a hygienických prostředcích v podobě parfémů, chemických konzervačních látek, barviv a chemických protislunečných filtrů.

V průběhu alergické nebo hypersenzitivní reakce určité prvky imunitního systému reagují prudce proti alergenu. Proto vnesení alergenu do kůže spustí akutní reakci, která se sama projeví edémem, zarudnutím a dalšími symptomy, které se samy projeví později v prodloužené fázi. Zánět se projeví zvýšením propustnosti cév, orientovaným přísunem imunokompetentních buněk (jako jsou lymfocyty, monocyty a makrofágy) a tvorbou zánětových modulátorů (jako je histamin), cytokinů (jako jsou lymfokiny, monokiny, interleukiny a inteferony) a neurohormonů (jako jsou proopiomelanokortin, melanotropin a adrenokortikotropní hormon).

Všechny buňky epidermis, tj. keratinocyty, Langerhansovy buňky, melanocyty a Merkelovy buňky mohou vylučovat mediátory zánětu, cytokiny a některé neurohormony, pokud dojde k podráždění kůže. Za normálních podmínek je tvorba cytokinů v epidermálních buňkách nízká, ale zvyšuje se při jakémkoliv poškození apidermis. Hypersekrece a kolonizace tkáně imunokompetentními buňkami jsou pro organismus škodlivé a musí být nějakým způsobem modulovány, jinak by došlo k poškození tkání.

Proto se předkládaný vynález týká také dermatologického a kosmetického prostředku popsaného výše, který navíc obsahuje imunoregulační molekuly, výhodně syntetické peptidy.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je použití dermatologického a kosmetického prostředku popsaného výše k léčení symptomů atopie.

Ještě dalším předmětem předkládaného vynálezu je použití tohoto dermatologického a kosmetického prostředku popsaného výše k léčení symptomů akné.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je použití dermatologického a kosmetického prostředku popsaného výše k léčení symptomů stárnutí kůže.

Ještě dalším předmětem předkládaného vynálezu je použití dermatologického a kosmetického prostředku popsaného výše pro přípravu slunečních krémů a zvláště k prevenci benigních sezónních světelných vyrážek.

Předkládaný vynález je zamýšlen především pro kosmetické a dermatologické použití. Dermatologický nebo kosmetický prostředek podle předkládaného vynálezu se aplikuje topickou cestou.

Předkládaný vynález se také týká použití dermatologického a kosmetického prostředku popsaného výše jako léku a také použití jeho složek pro přípravu léku určeného k léčení výše popsaných symptomů.

Předkládaný vynález bude ještě dále podrobněji popsán.

První inhibitor mikrobiální proliferace obsahující polyakrylát sodný

Prvním inhibitorem mikrobiální proliferace je vodná směs polyakrylátu sodného, alespoň jednoho polyolu a alespoň jedné glykolové sloučeniny s obecným vzorcem I:



kde R_1 a R_3 jsou nezávisle H nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, R_2 je přímá nebo rozvětvená alkylenová skupina s 1 až ⁵15 atomy uhlíku a n je 1 až 400 000.

Polyol je diol nebo triol se 3 až 8 atomy uhlíku (např. propylenglykol, 1,3-butylenglykol, 1,2-pentandiol, 1,2-oktandiol (název dle INCI: kaprylylglykol), 1,8-oktandiol, 2-etyl-1,3-hexandiol, glycerin (1,2,3-propantriol), manitol, sorbitol nebo jejich směsi). Výhodně je polyol směsí glycerínu a kaprylylglykolu.

Glykolová sloučenina podle vzorce I je monoéter nebo dietylenglykol nebo trietylenglykol nebo je to polyalkylenglykol. K výhodným glykolovým sloučeninám podle vzorce I patří metoxydiglykol, etoxydiglykol, propoxydiglykol, butoxydiglykol a trietylenglykolmono-propyléter. K výhodným esterům glykolových sloučenin podle vzorce I patří etoxyetanolacetát a etoxydiglykolacetát. K výhodným polyalkenylglykolům patří polyetylenglykoly (např. PEG-8) a polypropylenglykoly.

Množství jednotlivých složek prvního inhibitoru mikrobiální proliferace v hmotnostních procentech jsou následující:

polyakrylát sodný - 0,2 až 1 % (výhodně 0,5 až 0,8 %, nejvýhodněji 0,6 až 0,7 %),

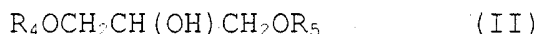
polyol - 40 až 70 % (výhodně 50 až 60 %),

glykolová sloučenina podle vzorce I - 0 až 35 % (výhodně 10 až 30 %, nejvýhodněji 15 až 25 %).

Příkladem vhodného prvního inhibitoru mikrobiální proliferace je "polyakrylát sodný/ glycerin/ etoxydiglykol/ kaprylylglykol/ voda" a "polyakrylát sodný/ glycerin/ PEG-8 /kaprylylglykol /voda", které jsou komerčně dostupné od firmy Sederma pod názvy Osmocide®, Osmocide2® a Osmocide3®. Koncentrace těchto komerčně dostupných materiálů obsahujících polyakrylát sodný jsou obvykle 5 až 25 % (hmotnostních), výhodné koncentrace jsou obvykle 10 až 20 % (hmotnostních) celkové hmotnosti prostředku.

Druhý inhibitor mikrobiální proliferace obsahující alkylétery glycerinu a/nebo alkylestery glycerinu

Vhodným alkyléterem glycerinu je monoalkyléter glycerinu a alkylestery glycerinu podle obecného vzorce II:



kde R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 6 až 24 atomů uhlíku, R_5 je přímá nebo rozvětvená alkanoylová skupina obsahující 8 až 24 atomů uhlíku. Jako příklad lze uvést, mezi jinými, oktoxyglycerin (Sensiva SC50®, Phagogene), oktoxyglycerylbehenát, oktoxyglycerylpalmitát, batylalkohol (Nikkol Batyl Alcohol 100®, Nikko, a Nikkol Batyl Alcohol EX®, Nikko), batylisostearát (Nikkol GM-181S®, Nikko) a batylstearát (Nikkol GM-18S®).

Volitelně je možné užít polysacharidových klovatin jako gelotvorného činidla v prostředcích podle předkládaného vynálezu. K vhodným polysacharidovým klovatinám patří:

- deriváty modifikované celulózy, karboxymetylcelulóza (Blanose 7H3SF®, Aqualon), karboxymethylhydroxyetylcelulóza (Aqualon), hydroxypropylcelulóza (Klucel H®, Klucel M®, Klucel E®, Aqualon), hydroxyetylcelulóza (Natrosol 250 H®, Natroisol250HR®, Natrosol 250 MR®, Aqualon), cetylhydroxyetylcelulóza (Natrosol 330CS®, Aqualon), hydroxypropylmethylcelulóza (Methocel E®, Methocel F®, Methocel J®, Methocel K®, Dow Chemicals),
- deriváty karagenanů, kopolymery sulfoesterů galaktózy a 3,6-anhydrogalaktózy (Genugel RLV®, Aqualon), deriváty alginátů, glycerylalginát (Karajel®, Chimulix), alginát sodný (Manucol®, SPCI),
- deriváty guaru, guarová klovatina (Jaguar C®, Rhone-Poulenc), hydroxypropylguar (Jaguar HP-8®, Jaguar HP-60®, Jaguar HP-79®, Jaguar HP-120® a Jaguar HP-200®, Rhone-

Poulenc) a hydroxypropylguarhydroxypropyltrimoniumchlorid (Jaguar C-162®, Rhone-Poulenc),
a/nebo polysacharidové klovatiny získané bakteriální fermentací jako jsou např.

- xantanové klovatiny pocházející z fermentace sacharidů bakterií *Xanthomonas campestris* (Rhone-Poulenc),
- sklerociové klovatiny pocházející z fermentace sacharidů bakterií *Sclerotium rolfsii* (Amigel®, Alban Muller),
- gelanové klovatiny pocházející z fermentace sacharidů bakterií *Pseudomonas elodea* (Kelcogel®, Kelco).

Koncentrace gelotvorných činidel, výhodně xantanové klovatiny, sklerociové klovatiny a cetylhydroxyetylcelulózy, obecně kolísá od 0,05 do 5 % (hmotnostních) vzhledem k celkové hmotnosti prostředku, přičemž výhodné koncentrace jsou od 0,1 do 2,5 % (hmotnostních).

Imunomodulační molekuly

K přípravě prostředku podle předkládaného vynálezu je možné užít několik různých imunomodulačních molekul. Jejich výběr je pro odborníka snadný. Mezi jinými lze zmínit syntetické peptidy, biotechnologické makromolekuly, glycylnretinovu kyselinu a její stearová estery (Grhethinol-O® a SGS®, Maruzen, rostlinné extrakty a extrakty z rybích vajíček jako jsou teleosty z lososa (Gamma Nucleotides Marines®, Seporga).

Ve výhodném provedení vynálezu jsou užity imunomodulátory, které mají nejmenší počet aminokyselin situovaných do okolí 3 a více, výhodně 3 až 8, a které udělují molekule její imunomodulační vlastnosti. Tento typ peptidového řetězce je kondenzován s alkylovým řetězcem, obvykle lipidovým, jehož funkcí je stabilizovat molekulu a bránit rychlé enzymatické degradaci peptidového řetězce.

Zvláště je žádoucí užít imunomodulátory, které nemají antimikrobiální vlastnosti. Konkrétně např. použití lipoaminokyselin nebo antibakteriálních lipidů, jak je popsáno v patentu FR 2 734 158, je nežádoucí z hlediska předkládaného vynálezu.

K výhodným syntetickým peptidům podle předkládaného vynálezu patří např.:

- alkylpeptidy (jako je Modulene®, Seporga, kde peptidová sekvence je biomimetikem terminálního úseku lidského melanotropinu). Lineární nebo rozvětvený alkylový řetězec obsahuje 5 až 22, výhodně 8 až 17 atomů uhlíku,
- peptid aktivující melanin (MAP®, Seporga), kde peptidová sekvence je odvozena z lidského melanotropinu,
- epidermální thymosinový faktor (ETF®, Seporga), jehož peptidová sekvence je odvozena z thymulinu,
- cytokinový inhibující faktor (Melipren®, Seporga).

K výhodným biotechnologickým makromolekulám vhodných k provedení předkládaného vynálezu patří např.:

- glykoproteiny z kvasinek (Immucell®, Pentapharm),
- glykoproteiny buněčných stěn z *Enterobacteriae hafnia*,
- glykoproteiny buněčných stěn z *Klebsiella pneumonie*,
- betaglukan a jeho kopolymery (Polyglucadyne®, Brooks),
- polysacharidy z kvasinek jako např. glukopyranóza (Irialin®, Iris, Drielione®, Alban Muller a Glucanne®, Sederma),
- mikrobiologický ferment z *Corynebacterium granulosum* (Langherine®, Sederma).

Výhodné rostlinné extrakty podle předkládaného vynálezu jsou např. :

- extrakty z tropických rostlin jako jsou kola, maté a guarana (Quench T®, Pentapharm),
- extrakty z listů *Perilla frutescens* (Shiso®, Jan Dekker),

- extrakt z *Harpagophyton* (Flachmann),
- extrakt z *Coralline* (Coralline®, Codif/ADF),
- extrakt z kořenu *Echhinacea* (Echinacea®, Indena).

Koncentrace účinného imunomodulátoru je obecně od 0,5 do 10 % (hmotnostních) z celkové hmotnosti prostředku, výhodné koncentrace jsou od 1 do 5 % (hmotnostních).

Dermatologické a/nebo kosmetické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou navíc obsahovat standardní kosmetické a farmaceutické (dermatologické) excipienty, jako jsou minerální a rostlinné oleje, kapalné silikonu, mastné kyseliny a alkoholy, vosky, hydratační činidla, vitaminy, maskovací činidla nebo jakékoliv jiné přísady obvykle používané v kosmetice nebo dermatologii.

Výše uvedené prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být vneseny do emulze typu "olej ve vodě" nebo "voda v oleji" nebo také "voda v tekutém silikonu" nebo i složené emulze "voda v oleji ve vodě". Emulze obsahují olejovou fázi a vodnou fázi a emulgátor, který vytváří a stabilizuje emulzi. Alternativně mohou být prostředky podle předkládaného vynálezu součástí gelu nebo pseudoemulze (tj. disperze dvou nemísitelných fází připravená pomocí gelotvorného činidla).

Olejová fáze emulze podle předkládaného vynálezu může např. obsahovat:

- 1) uhlovodíkové oleje jako je parafin nebo minerální oleje jako isohexadekan nebo isododekan,
- 2) přírodní oleje jako je slunečnicový olej, pupalkový olej, jojobový olej, hydrogenovaný ricínový olej, avokádový olej a hydrogenovaný palmový olej,
- 3) přírodní triglyceridy jako triglyceridy kyseliny kaprylové/kaprinové, triglyceridy kyseliny linoleové a kaprylové/kaprinové, triglyceridy kaprylové/kaprinové a jantarové,

- 4) kapalné silikony jako Cyklomethicon, Dimethicon a Dimethiconol,
- 5) mastné alkoholy jako stearylalkohol, cetylalkohol, hexadecylalkohol,
- 6) mastné kyseliny jako kyselina stearová, kyselina palmitová,
- 7) estery mastných kyselin jako dioktylsukcinát, glyceryldioleát, myristylmiristát a isopropylmiristát,
- 8) vosky jako včelí vosk, parafin, karnaubský vosk, ozokerit,
- 9) lanolin a jeho deriváty (olej, alkohol, vosky),
- 10) jejich směsi

Olejová fáze výhodně tvoří 5 až 30 % a výhodněji 10 až 20 % hmotnostních prostředku.

Emulgátory, které lze užít v emulzích podle předkládaného vynálezu lze vybrat z emulgátorů známých ve stavu techniky vhodných pro typy emulzí uvedené v předchozím odstavci. K vhodným emulgátorům patří:

- 1) estery sacharózy jako sacharózkokoát a sacharózo-distearát,
- 2) estery sorbitanu a estery etoxylovaného sorbitanu jako je sorbitanstearaát nebo polysorbát,
- 3) estery glycerolů, estery etoxylovaných glycerolů a polyglycerolů jako je glyceryloleát nebo PEG-20-glycerylsteaát nebo polyglyceryl-10-steaát,
- 4) etoxylované mastné alkoholy jako je ceteth-12 nebo steareth-6,
- 5) seskvioleáty jako je sorbitanseskvioleát,
- 6) emulgátory založené na kapalném silikonu jako jsou silikonové polyoly,

7) etoxylované steroly ze soji nebo směs jednoho nebo více emulgátorů uvedených výše.

Množství emulgátorů případně přítomné v prostředku typu olej ve vodě nebo voda v oleji podle předkládaného vynálezu je výhodně od 0,5 do 15 % (hmotnostních) prostředku. Množství emulgátorů přítomné v prostředku typu složené emulze voda v oleji ve vodě je výhodně 7 až 20 % hmotnostních.

Olejová fáze pseudoemulzí podle předkládaného vynálezu obsahuje jakoukoliv z látek uvedených výše jako olejovou fází emulze.

Gely nebo pseudoemulze lze připravit pomocí jednoho nebo několika gelotvorných činidel přijatelných pro kosmetické a dermatologické produkty. Tato gelotvorná činidla mohou být, pokud je to třeba, také součástí emulzí podle vynálezu. K příkladům vhodných gelotvorných činidel patří:

- 1) polysacharidové klovatiny jako jsou deriváty modifikované celulózy, deriváty karagenanů, deriváty alginátů a deriváty guaru,
- 2) polysacharidové klovatiny získané bakteriální fermentací jako je xantanová klovatina, sklerociová klovatina a gelanová klovatina,
- 3) akrylové polymery jako karbomery, polyakryláty, polymetakryláty a jejich deriváty,
- 4) kvaternární polymery,
- 5) PVP a polymery odvozené z PVP a
- 6) jejich směsi.

Ve výhodných pseudoemulzích nebo zgeloovatělých emulzích podle předkládaného vynálezu gelotvorné činidlo nebo kombinace gelotvorných činidel představuje 0,1 až 30 % a výhodně 0,25 až 25 % (hmotnostních) prostředku.

Kromě toho prostředky podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat jednu nebo několik dalších sloučenin, které jsou odborníkovi známy, jako např.:

- 1) elektrolyty pro stabilizaci emulze typu voda v oleji jako je chlorid sodný nebo síran hořečnatý, výhodně v množství představujícím 0,2 až 4 % (hmotnostní) prostředku,
- 2) zvlhčovací činidla jako je glycerin nebo propylenglykol nebo PEG nebo sorbitol, výhodně v množství představujícím 1 až 10 % (hmotnostních) přípravku,
- 3) maskovací činidla jako je sodná sůl EDTA, výhodně v množství 0,01 až 0,5 % (hmotnostních) prostředku,
- 4) změkčovací činidla jako étery mastných kyselin nebo estery mastných kyselin, výhodně v množství od 0,5 do 10 % (hmotnostních) prostředku,
- 5) hydratační činidla jako hyaluronová kyselina, NaPCA, výhodně v množství 0,01 až 5 % (hmotnostních) prostředku,
- 6) filmotvorná činidla, která usnadňují roztírání po povrchu kůže, jako hydrolyzáty proteinů z ovsa nebo pšenice, kolagenu a mandlí, výhodně v množství představujícím 0,1 až 5% (hmotnostních) prostředku,
- 7) nerozpustné pigmenty jako je oxid titaničitý, rutilový oxid titaničitý, oktaheditový oxid titaničitý, pyrogenový oxid titaničitý, mikronizovaný oxid titaničitý, oxid titaničitý povrchově ošetřený silikonem nebo aminokyselinami nebo lecitiny nebo stearáty kovů, oxid železitý, oxid železitý povrchově ošetřený silikony nebo aminokyselinami nebo lecitiny nebo stearáty kovů, oxid zinečnatý, mikronizovaný oxid zinečnatý, slída potažená oxidem titaničitým, výhodně v množství představujícím 0,5 až 5 % (hmotnostních) prostředku,
- 8) jejich směsi.

Všechny předchozí i následující údaje v % jsou uváděny v hmotnostních procentech, pokud není výslovně uvedeno jinak.

Další vlastnosti a výhody předkládaného vynálezu budou zřejmé z následujících příkladů, které jsou uvedeny pro ilustraci a v žádném případě vynález neomezují. V příkladech je první inhibitor mikrobiální proliferace vodná směs polyakrylátu sodného (0,65 %), glycerinu (52 %), kaprylylglykol (6 %) a etoxydiglykol (20 %), která je komerčně dostupná pod obchodním názvem Osmocide od firmy Sederma. Alkylpeptidová/dextranová složka je alkylpeptid dodávaný firmou Seporga pod obchodním jménem Modulene.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Denní krém (pseudoemulze typu olej ve vodě)

Tabulka 1: Složení olejové fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
včelí vosk	2 %
isohexadekanisododekan	4 %
dioktylsukcinát	2 %
isododekan	3,5 %
glyceryldioleát	3 %
cetylakohol	2 %
kyselina stearová	1 %

Tabulka 2: Složení vodné fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
sklerociová klovatina	0,35 %
xantanová klovatina	0,35 %
cetylhydroxyetylcelulóza	0,35 %
glycerin	5 %
oktoxyglycerin	1 %
nylon-12	2 %
první inhibitor mikrobiální proliferace	15 %
alkylpeptid/dextran	3 %
voda	do 100 %

Gelotvorná činidla (sklerociová klovatina, xantanová klovatina a cetylhydroxyetylcelulóza) se zahřejí na 40 °C ve 30 ml vody za stálého mírného míchání, čímž se získá průsvitný gel. Druhá polovina vodné fáze obsahující glycerin a také olejová fáze se zahřejí na 80 °C.

Vodná fáze a olejová fáze se pak smíchají v 80 °C za silného míchání. Teplota je udržována po 15 minut na 80 °C a emulze se pak ochladí na 60 °C. První inhibitor mikrobiální proliferace se vnese do emulze při této teplotě. Další sloučeniny, kterými jsou oktoxyglycerin, alkylpeptid a nylon-12, jsou přidány při 30 °C. Emulgace pokračuje dokud krém není zcela homogenní.

Příklad 2

Denní krém (pseudoemulze typu olej ve vodě)

Tabulka 3: Složení olejové fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
včelí vosk	2 %
isohexadekan	4 %
dioktylsukcinát	2 %
isododekan	3,5 %
glyceryldioleát	3 %
cetylakohol	2 %
kyselina stearová	1 %

Tabulka 4: Složení vodné fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
sklerociová klovatina	0,35 %
xantanová klovatina	0,35 %
cetylhydroxyetylcelulóza	0,35 %
glycerin	5 %
oktoxyglycerin	1 %
nylon-12	2 %
alkylpeptid/dextran	3 %
voda	do 100 %

Byl užit stejný postup přípravy jako v příkladu 1.

Příklad 3

Denní krém (emulze typu olej ve vodě obsahující fázi tekutých krystalu)

Tabulka 5: Složení olejové fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
Cyklomethicon	5 %
dioktylsukcinát	3 %
polyakrylamid(C13-14	3 %
isoparafin/Laureth-7	
kyselina palmitová	1 %
alkoholy C12-16	1 %

Tabulka 6: Složení vodné fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
sklerociová klovatina	0,3 %
hydrogenovaný lecitin	2 %
glycerin	5 %
oktoxyglycerin	1 %
nylon-12	2 %
první inhibitor mikrobiální proliferace	15 %
alkylpeptid/dextran	3 %
voda	do 100 %

Hydrogenovaný lecitin, 2 % glycerin a 30 ml vody se zahřálo na 70 °C při pomalém mechanickém míchání po 30 minut dokud zcela neproběhla hydrogenace lecitinu. Pak se druhá polovina vodné fáze obsahující 3% glycerin užila k vytvoření

gelu sklerociové klovatiny. Pro tento účel se klovatina a glycerin zahřejí na 70 °C za pomalého mechanického míchání.

Před emulgací se vodní fáze smíchají při 70 °C za pomalého míchání dokud není získána homogenní fáze. Emulgace se provádí vnesením olejové fáze, která se taktéž zahřeje na 70 °C, do vodné fáze za silného míchání. Emulze se nechá vychladnout za mírného míchání. Dále se užije stejný postup jako v příkladu 1 pro vnesení prvního inhibitoru mikrobiální proliferace, oktoxyglycerinu, alkylpeptidu a nylonu-12.

Příklad 4

Tělové mléko (emulze typu olej ve vodě)

Tabulka 7: Složení olejové fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
isohexadekan	8 %
minerální olej	5 %
fenyldimethicon	0,5 %
cetylalkohol	0,5 %
Ceteth-20	2 %
sorbitanstearát	2 %

Tabulka 8: Složení vodné fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
karbomer sodný	0,35 %
glycerin	5 %
oktoxyglycerin	1 %
první inhibitor mikrobiální proliferace	15 %
alkylpeptid/dextran	3 %
voda	do 100 %

Byl užit stejný způsob přípravy jako byl popsán v příkladu 1.

Příklad 5

Tělový krém (emulze voda v oleji)

Tabulka 9: Složení olejové fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
isohexadekan	6 %
PEG-30 dipolyhydroxystearát	1 %
Cyklomethicon/PPG-15 stearyléter	3 %

Tabulka 10: Složení vodné fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
síran hořečnatý	0,8 %
glycerin	5 %
oktoxyglycerin	1 %
první inhibitor mikrobiální proliferace	15 %
alkylpeptid/dextran	3 %
voda	do 100 %

Byl užit stejný způsob přípravy jako byl popsán v příkladu 1.

Příklad 6

Uklidňující gel na oční kontury

Tabulka 11: Složení vodného gelu

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
karbomer 980	0,50 %
xantanová klovatina	0,20 %
PEG-8	4 %
oktoxyglycerin	1 %
první inhibitor mikrobiální proliferace	15 %
alkylpeptid/dextran	3 %
extrakt <i>E. hafnia</i>	0,03 %
hyaluronát sodný	0,12 %
metylsilanolaspartáthydroxyprolinát	5 %
tokoferolacetát	0,05 %
sodná sůl EDTA	0,05 %
hydroxid sodný	0,15 %
voda	do 100 %

Gelotvorná činidla (Karbomer 980 a xantanová klovatina) se zahřály na 60 °C ve 30 ml vody za mírného mechanického míchání, aby se získal transparentní gel (fáze A).

Pak se rozpustil hyaluronát sodný při 40 °C ve 20 ml vody na magnetické míchačce (fáze B).

Zbytek vodné fáze se užil k rozpuštění (při teplotě místnosti) PEG-8, EDTA, tokoferolacetátu, metylsilanolaspartáthydroxyprolinátu, extraktu z *Hafnia*, alkylpeptidu a oktoxyglycerinu (fáze C).

Aby se získal konečný produkt, smíchala se dohromady fáze A, fáze B a první inhibitor mikrobiální proliferace za mírného mechanického míchání. Když teplota gelu dosáhla teploty místnosti, přidala se fáze C. Hodnota pH byla nastavena pomocí hydroxidu sodného.

Příklad 7

Denní krém (emulze voda v oleji ve vodě)

Tabulka 12: Složení primární emulze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
olejová fáze	
glycerylisostearát	2 %
PEG-7 hydrogenovaný ricínový olej	0,5 %
minerální olej/Quaternium-18hectorite/propylenkarbonát	0,2 %
triglycerid kys. kaprylové/kaprinové	2 %
Cyclomethicon	1,6 %
vnitřní vodná fáze	
glycerin	0,8 %
síran hořečnatý	0,28 %
voda	do 40 %

Tabulka 13: Složení vnější vodné fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
karbomer 980	0,10 %
křížové polymery akryláty/C10-30/alkylakryláty	0,60 %
oktoxyglycerin	1 %
první inhibitor mikrobiální proliferace	10 %
alkylpeptid/dextran	3 %
sodná sůl EDTA	0,05 %
hydroxid sodný	0,15 %
voda	do 60 %

Složená emulze byla připravena dvoustupňovým způsobem přípravy.

V prvním stupni se připravila olejová souvislá fáze primární emulze. To se udělalo tak, že se vnitřní vodná fáze zahřátá na 80 °C vnesla do olejové fáze, zahřáté také na 80 °C za silného míchání. Míchání se udržovalo až do zchlazení na teplotu místnosti.

V druhém stupni se vnesla vnější vodná fáze obsahující gelotvorná činidla a aktivní složky do primární emulze za mírného míchání při teplotě místnosti. Míchání se udržovalo dokud se nevytvořila složená emulze. Pro přípravu vnější vodné fáze se užil stejný způsob přípravy jako v příkladu 1. Na konci emulgace bylo pH nastaveno pomocí hydroxidu sodného.

Příklad 8

Sluneční krém (emulze voda v oleji)

Tabulka 14: Složení olejové fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
Cyclomethicone/Dimethicone kopolyol	6 %
PEG-7 hydrogenovaný ricínový olej	2 %
Cyclomethicone	2 %
isocetylsteárat	3 %
PEG-45 dodecylglykokopolymer	2 %
PPG-3 myristyléter	2 %
hydrogenovaný polyisobuten/oxid titaničitý	27 %
Benzoát C12-15 alkoholů	2 %
tokoferol	0,05 %

Tabulka 15: Složení vodné fáze

INCI název	koncentrace (% hmotnostní)
síran hořečnatý	0,25 %
sodná sůl EDTA	0,05 %
extrakt <i>Hafnia</i>	0,02 %
PEG-8	4 %
oktoxyglycerin	1 %
první inhibitor mikrobiální proliferace	15 %
alkylpeptid/dextran	3 %
voda	do 100 %

Byl použit stejný způsob přípravy jako v příkladu 1.

Příklad 9

Inhibice mikrobiální proliferace pomocí kombinace prvního a druhého inhibitoru mikrobiální proliferace

Inhibiční účinek na mikrobiální proliferaci (bakteriostatická a/nebo fungistatická aktivita) základního materiálu může být stanovena měřením minimální inhibiční koncentrace (MIC). Ta odpovídá nejmenšímu množství základního materiálu, které je nutné k úplné inhibici růstu testovaných bakterií nebo kvasinek.

Způsob stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC)

Bakterie čistého kmenu *Staphylococcus epidermidis* (Grampozitivní koky) IP8155T byly inokulovány do tekutého média trypcase-soja, aby obnovily životaschopnost pro přípravu matečného roztoku. Inokulum se připravilo tak, že se po 24hodinové inkubaci v aerobní atmosféře při 37 °C získalo 10^6 bakterií/ml. Kvantita bakterií v suspenzi byla stanovena spektrofotometricky.

Pro stanovení mikrobiostatické aktivity bylo připraveno do Petriho misek živné médium s gelosou dle Muellera-Hintona.

Vzorky testovaného základního materiálu byly bezprostředně připraveny. V závislosti na testovaném základním materiálu byla z matečného roztoku připravena ředící řada. Potřebná množství z naředěných roztoků byla odebrána a nalita na misky s gelosou.

Počítání inokula se provádělo také metodou decimálního ředění a nutná množství byla nanesena na gelosu obsahující

základní testovaný materiál. Petriho misky byly inkubovány 24 hodin ve 37 °C.

Po 24hodinové inkubaci byly Petriho misky vyšetřeny, aby se stanovila koncentrace základního materiálu, při které pouhým okem není vidět žádná kultura. Nejnižší koncentrace, při které nebyla viditelná žádná kultura, je MIC.

Tabulka 16: Výsledky MIC prvního a druhého inhibitoru mikrobiální proliferace

testovaný základní materiál	koncentrace (%)	aktivita
první inhibitor mikrobiální proliferace	5	+
	10	+
	15	+
	20	+
	25,40	+
	25,26	-
	30	-
	35	-
	40	-
oktoxyglycerin	0,01	+
	0,5	+
	1	-
kombinace prvního inhibitoru mikrobiální proliferace a oktoxyglycerinu	15 + 0,5	-

Výsledky stanovení MIC ukazují, že první inhibitor mikrobiální proliferace účinně inhibuje mikrobiální proliferaci počínaje koncentrací 26,26 % a alkylglyceryléter

má takovou aktivitu od 1 %. Použití kombinace těchto dvou základních materiálů ukazuje synergické působení.

Dermatologické a kosmetické prostředky podle předkládaného vynálezu jsou vystaveny riziku mikrobiální kontaminace v průběhu jejich výroby, balení a pak v průběhu užívání. Z tohoto důvodu je třeba zajistit účinnost mikrobiální ochrany prostředků vůči vnější kontaminaci s cílem získat trvalou mikrobiologickou kvalitu.

Provokační test umožňuje stanovit rezistenci kosmetického produktu vůči mikrobiální kontaminaci. Test zvaný také superinfekční test spočívá v tom, že se vnese stanovený počet známých mikroorganismů a v daném čase následuje vyšetření, aby se zjistilo, zda mikroorganismy přežívají a množí se. Předpokládá se, že se takto simuluje kontaminace, ke které může dojít při výrobě, balení nebo užívání produktu. Takový kvantitativní i kvalitativní test umožňuje výběr ve vhodném množství nejúčinnějších a nejvhodnějších konzervačních činidel pro každý testovaný kosmetický produkt.

Postup provokačního testu

V tomto testu se užívají následující bakterie, kvasinka a plísň:

- bakterie: *Staphylococcus epidermidis* (Grampozitivní koky) IP 8155 T,
Escherichia coli (Gramnegativní bacily) IP 52167,
Pseudomonas aeruginosa (Gramnegativní bacily) IP 5842
Pseudomonas cepacia (Gramnegativní bacily) IP 8024 T
- kvasinky: *Saccharomyces cerevisiae* IP 118179 (ATCC 2601)
- plísň: *Aspergillus niger* IP 143183 (ATCC16404).

Matečné roztoky mikroorganismů se připraví podobně jak bylo uvedeno u metody pro stanovení MIC. Stručně řečeno, kolonie bakterií, kvasinek a plísní se inokulují do vhodného živného média (trypcase-soja tekuté médium pro bakterie a tekuté médium Sabourauda pro kvasinky a plísně). Kultivují se tak, aby se po inkubaci získalo 10^6 mikroorganismů/ml. Každá zkumavka s inokulem se umístí na 24 hodin do 37 °C v případě bakterií a na 72 hodin do 30 °C pro kvasinky a plísně. Testované kosmetické produkty se umístí do sterilních lahví a kontaminují se matečným roztokem mikroorganismů (v čase T_0). Pro každý mikroorganismus se použije samostatná lahev a uloží se při teplotě místnosti. Na konci sedmého dne se kontaminace stejným způsobem opakuje. Takto kontaminovaný produkt se potom uchovává celou dobu testu.

Na konci testu se obsah každé lahve homogenizuje a zředí se 1/10 Eugonovým médiem LT100. Zkumavky se pak umístí do 37 °C na 24 hodin a pak se stanoví bioluminiscenční metodou množství živých mikroorganismů.

Výsledky provokačního testu prostředků podle předkládaného vynálezu potvrdily výsledky MIC. Bylo pozorováno stejné synergické působení u všech mikroorganismů v testu, když byly v prostředku přítomny první a druhý inhibitor mikrobiální proliferace. Jako příklad jsou uvedeny výsledky získané pro *Staphylococcus epidermidis* v tabulkách 17 a 18. Na druhé straně stejné testy provedené s prostředkem z příkladu 2 ukázaly, že tento prostředek byl okamžitě kontaminován výše uvedenými kmeny mikroorganismů.

Tabulka 17: Výsledky provokačního testu prostředku podle předkládaného vynálezu obsahujícího 15 % prvního inhibitoru mikrobiální kontaminace

Čas	Relativní světelné jednotky
T ₁	24100
T ₂	6444
T ₇	65
T' ₁	25399
T' ₂	101
T' ₇	89

Tabulka 18: Výsledky provokačního testu prostředku podle předkládaného vynálezu obsahujícího 15 % prvního inhibitoru mikrobiální kontaminace a 1 % oktoxyglycerinu

Čas	Relativní světelné jednotky
T ₁	13151
T ₂	4114
T ₇	60
T' ₁	255
T' ₂	86
T' ₇	95

Příklad 10

Detekce ochranného účinku prostředku podle vynálezu na přecitlivělou a nesnášenlivou pokožku: test palčivosti

V dnešní době je nezbytné zajistit, aby výrobek určený pro topickou aplikaci byl dobře snášen, aniž by vyvolal

nějakou reakci jako např. palčivou bolest, pokud by se aplikoval na citlivou část těla. Pro tento účel Frosch a Klingman zdokonalili v r. 1977 test palčivosti ke stanovení intenzity reaktivity kůže.

Test spočívá v tom, že se aplikují vodný roztok kyseliny mléčné v koncentraci od 2 % do 10 % a fyziologický roztok do nosních záhybů. Je známo, že je tato oblast zvláště reaktivní, neboť má propustnější zrohovatělou vrstvu. Kromě toho je bohatá na vlasové folikuly a potní žlázy, které podporují penetraci produktu aplikovaného na povrch kůže, a má zvláště rozvinutou síť senzorických nervů. U člověka každý vlasový folikul je spojen se specializovaným nervovým zakončením, které umožňuje zvláštní vnímání doteku a bolesti.

Palčivá bolest je typ bolesti, která je pacienty dobře tolerována. Vyvíjí se rychle po vhodné stimulaci senzorických nervů. V testu je vnímání palčivosti hodnoceno během prvních 30 vteřin, a pak v čase 2 minuty a 5 minut známkami ve škále od 0 do 3. Skóre se vypočte jako rozdíl mezi součty celkových skóre pro každý záhyb, tj. pro stranu, kde se aplikuje kyselina mléčná a pro stranu, kde se aplikuje fyziologický roztok. Test se opakuje několikrát s modifikovaným postupem v závislosti na případě.

Aby se vyhodnotil ochranný účinek prostředků podle předkládaného vynálezu u pacientů s citlivou a nesnášenlivou pokožkou, byl použit test palčivosti následujícím způsobem. Test byl proveden s 20 ženami ve věku 20 až 50 let. Byly vybrány subjekty - pacientky s pozitivním testem palčivosti, které v uplynulém týdnu neprodělaly žádné lokální ošetření.

Pro stanovení pozitivity v testu palčivosti byl aplikován roztok 10% kyseliny mléčné pomocí vatové štětičky do levého nosního záhybu každého subjektu. Do pravého nosního

záhybu každého subjektu byl aplikován fyziologický roztok jako placebo. Vnímání palčivé bolesti bylo hodnoceno v 10 vteřinách, 2,5 minutě a v 5 minutách. Palčivost byla kvantifikována numerickou škálou od 0 do 3, jednotlivé bodové hodnocení odpovídalo:

0 = absence palčivé bolesti, 1 = slabé vnímání,

2 = mírné vnímání, 3 = silné vnímání.

Po tomto vyhodnocení bylo vypočteno celkové skóre vnímání palčivé bolesti pro měření v každém ze sledovaných časů:

celkové skóre = (Σ hodnocení pro kyselinu mléčnou) - (Σ hodnocení pro fyziologický roztok).

Aby se zhodnotil ochranný účinek produktu podle předkládaného vynálezu, byl zkoumaný produkt aplikován do levého nosního záhybu a na levou tvář každého subjektu ráno a večer po dobu 24 dnů a symetricky za stejných podmínek byl aplikován fyziologický roztok. 23. den byla provedena znovu celá procedura jako pro kvalifikaci subjektů popsána výše.

Používání prostředku podle předkládaného vynálezu po dobu 24 dnů vedlo ke snížení kutánní aktivity o 43 % u subjektů s přecitlivělou nebo nesnášenlivou pokožkou.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

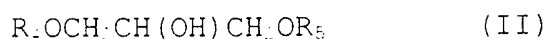
1. Dermatologický a/nebo kosmetický prostředek, který umožňuje zabránit výskytu symptomů přecitlivělosti a/nebo kožní nesnášenlivosti, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinnou kombinaci inhibitorů mikrobiální proliferace obsahující

a) první inhibitor mikrobiální proliferace, který obsahuje vodnou směs polyakrylátu sodného, alespoň jeden polyol a alespoň jednu glykolovou sloučeninu podle vzorce I:



kde R_1 a R_3 je nezávisle H nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, R_2 je přímá nebo rozvětvená alkylenová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku a n je 1 až 400 000, a

b) druhý inhibitor mikrobiální proliferace, který obsahuje alespoň jeden éter monoalkylglycerinu nebo jeho ester podle vzorce II:



kde R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 6 až 24 atomů uhlíku a R_5 je H nebo přímá nebo rozvětvená alkanoylová skupina obsahující 8 až 24 atomů uhlíku.

2. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že polyol je diol nebo triol obsahující 3 až 8 atomů uhlíku.

3. Prostředek podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že polyol je vybrán ze skupiny obsahující propylénglykol, 1,3-butylénglykol, 1,2-pentandiol, 1,2-

oktandiol, 1,8-oktandiol, 2-etyl-1,3-hexandiol, glycerin (1,2,3-propantriol), manitol, sorbitol nebo jejich směsi.

4. Prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že polyol je směsí glycerinu a kaprylylglykolu.

5. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že glykolová sloučenina podle vzorce I je monoéter dietylénglykolu nebo trietylénglykolu nebo je to polyalkylénglykol.

6. Prostředek podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že glykolová sloučenina podle vzorce I je vybrána ze skupiny obsahující metoxydiglykol, etoxydiglykol, propoxydiglykol, butoxydiglykol a trietylénglykolmono-propyléter, etoxyetanolacetát, etoxydiglykolacetát, polyetylénglykoly a polypropylénglykoly.

7. Prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že první inhibitor mikrobiální proliferace je směs polyakrylátu sodného, glycerinu, kaprylylglykolu, vody a etoxydiglykolu nebo PEG-8.

8. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že alkylglycerin podle vzorce II je vybrán ze skupiny obsahující oktoxyglycerin, oktoxyglycerylbehenát, oktoxyglycerylpalmitát, batylalkohol, batylisostearát a batylstearát.

9. Prostředek podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že alkylglycerin je oktoxyglycerin.

10. Prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že navíc obsahuje alespoň jednu polysacharidovou klovatinu.

11. Prostředek podle nároku 10 v y z n a č u j í c í s e t í m, že polysacharidová klovatina je cetylhydroxy-etylcelulóza.

12. Prostředek podle nároku 10 v y z n a č u j í c í s e t í m, že polysacharidová klovatina je získána fermentací a výhodně se jedná o sklerociovou nebo xantanovou klovatinu.

13. Prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že navíc obsahuje imunomodulační molekulu.

14. Prostředek podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že imunomodulační molekula je alkylpeptid, jehož peptidová sekvence je biomimetikem koncového úseku lidského melanotropinu a alkylová část je lineární nebo rozvětvený alkylový řetězec obsahující 5 až 22 atomů uhlíku.

15. Prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že kombinace inhibitorů mikrobiální proliferace je přítomna v množství 0,25 až 30 % (hmotnostních) prostředku.

16. Prostředek podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m, že směs polyakrylátů sodného, glycerinu, kaprylylglykolu, vody a etoxydiglykolu nebo PEG-8 je přítomna

v množství 10 až 20 % (hmotnostních) prostředku, výhodně 15 % (hmotnostních) prostředku.

17. Prostředek podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že alkylglycerin a/nebo jeho alkylester je přítomen v množství 0,25 až 1,25 % (hmotnostních) prostředku, výhodně 0,5 % (hmotnostních) prostředku.

18. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 10 až 12 v y z n a č u j í c í s e t í m, že polysacharidová klovatina je přítomna v množství 0,05 až 5 % (hmotnostních) prostředku.

19. Prostředek podle nároku 13 nebo 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že imunomodulační molekula je přítomna v množství 1 až 5 % (hmotnostních) prostředku.

20. Prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě pseudoemulze, emulze typu olej ve vodě nebo voda v oleji, nebo emulze typu voda v tekutém silikonu, nebo ve formě gelu nebo ve formě složené emulze typu voda v oleji ve vodě.

21. Prostředek podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je výhodně ve formě pseudoemulze nebo ve formě emulze olej ve vodě.

22. Lokální nebo topické použití prostředku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14.

23. Použití prostředku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 21 jako léku.

24. Použití prostředku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 21 k přípravě léku určeného pro léčení symptomů přecitlivělosti a kožní nesnášenlivosti, pro léčení symptomů psoriázy, pro léčení symptomů atopie, pro léčení symptomů akne, pro léčení symptomů stárnutí kůže nebo k prevenci symptomu benigních sezónních světelných vyrážek.