1821/02

17375

73.904/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kivonat

TARTÓSÍTÓSZER ROMLANDÓ KÉSZÍTMÉNYEKBEN, KÜLÖNÖSEN KOZMETIKAI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÉSZÍTMÉNYEKBEN VALÓ ALKALMAZÁSRA

A találmány tárgyát bioaktív üveget tartalmazó tartósítószer képezi. A találmány szerinti tartósítószert előnyösen kozmetikai és gyógyszerészeti készítmények, különösen krémek, vizek, ajakrúzsok, alapozók és/vagy tinktúrák tartósítására alkalmazzuk.

* 1821/02

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

73.904/SZE

A1 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

TARTÓSÍTÓSZER ROMLANDÓ KÉSZÍTMÉNYEKBEN, KÜLÖNÖSEN KOZMETIKAI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÉSZÍTMÉNYEKBEN VALÓ ALKALMAZÁSRA

A találmány leírása

A találmány tárgyát tartósítószerek, valamint alkalmazásuk képezi romlandó készítményekben, különösen kozmetikai és gyógyszerészeti összetételekben történő felhasználásra.

Ismert, hogy számos romlandó terméket, mint az élelmiszerek, gyógyszerek, stb. kémiai, különösen szerves kémiai tartósítószerekkel kezelünk, hogy alkalmazhatósági idejüket meghosszabbítsuk.

Ez érvényes különösen a kozmetikai készítményekre, melyek a bőrrel érintkeznek. Ily módon ugyanis a bőrre való felvitel során, vagy különösen a tégelyekből kézzel történő kivétel során, illetve az ajakrúzs használata során baktériumok kerülhetnek a készítményekbe. A kozmetikai készítményekben uralkodó bőrrokon környezet révén az így bejutott baktériumok gyorsan elszaporodhatnak, olyan mértékben, hogy néhány napon belül koncentrációjuk veszélyesen magas lehet. Ugyanez a probléma jelentkezik olyan kozmetikai készítményeknél, melyek flakonba illetve tubusba töltve kerülnek forgalomba. Bár a bőrrel való kisebb mértékű érintkezés miatt a kivétel során a kontamináció esélye kisebb, nem lehet elkerülni a készítmény baktériumokat hordozó kézzel történő érintését, így ezeknél a kiszerelési formáknál is gyors szennyeződés léphet fel. Ezek alapján szükséges az ilyen szokásosan használatos készítményeket baktericid illetve bakteriosztatikus anyagokkal ellátni. Az ilyen anyagok azonban citotoxikusak, és ezen kívül sok embernél allergiát is kiváltanak.

Ahhoz, hogy világszerte szakszerű gyártási gyakorlatot biztosítsunk, a WHO már 1968-ban kibocsátotta az úgynevezett „Good Manufacturing

Practice" (GMP) szabályozást. Ezek alapján többek között biztosítani kell a termékhigiéniát és a minőségellenőrzést, és a gyártás során el kell kerülni a szennyeződéseket. Időközben a GMP kiegészült a különösen a gyógyszeriparban és a kozmetikai iparban érvényes „Good Storage Practice" (GSP) rendelkezésekkel, melyek a terméknek megfelelő tárolást hivatottak biztosítani.

Az 5,766,611 számú USA Szabadalomban ezért már megkíséreltek egy oldható üveget alkalmazni tartósítószerként, mely ezüstöt, cinket és/vagy rezet szabadít fel. Ezek az üvegből felszabadított anyagok azonban a sejtek számára mérgezőek, és citotoxikusak. Az ilyen tartósítószerrel való állandó érintkezés ezért számításba sem jöhet.

Ismeretes, hogy az úgynevezett bioaktív üveget szájápolásra lehet használni. Így például ismertek olyan fogkrémek, melyek a fogak remineralizálása irányában hatnak. Az US-A-5,834,008 számú szabadalomban bioüveg alkalmazását írják le sebgyógyulás elősegítésére. Így például, különösen a cukorbetegek és szélütött betegek esetében, a nehezen gyógyuló, fekélyes sebek ilyen üvegtípusok alkalmazásával begyógyíthatók.

J. Allen, H. Neumann és M. Wilson baktériumtelepek gátlását írják le 355-500 μm szemcseméretű Bioglas® 45S5 segítségével, ugyanakkor a hasonló, 455-600 μm szemcseméretű szokványos üveggyöngyök (ablaküveg) semmiféle antibakteriális hatást nem mutatnak.

A bioaktív üveg lényeges tulajdonságai a tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt ismeretesek, és például az US-A 5,074,914 számú szabadalomban szerepelnek. Ezek szerint a bioaktív üveg abban különbözik a szokványos üvegtől, hogy megköti az élő szövetet.

Bioaktív üveg beszerezhető például „Bioglas®" márkanéven (U. S. Biomaterials Corp. Alachua, FL 32615, USA), és olyan üveget jelöl, mely a szervezettel való érintkezéskor speciális biológiai reakciót mutat. A testnedvvel való érintkezéskor azzal ioncserét hajt végre. Az ioncsere során nátrium- és kalcium-ionok szabadulnak fel, melyek az üvegen néhány perc alatt egy kovaréteget alakítanak ki, mely elősegíti egy hidroxikarbonát-apatit-réteg

kialakulását, és amely azonos a csontok ásványi fázisával. Erre épül rá a hidroxikarbonát-apatit-réteg, illetve a sejtek kollagént termelnek, mely beágyazódik ebbe a rétegbe. Ez egy fiziko-kémiai kötéshez vezet a bioaktív üveg és a szövet illetve a csont között, mely elősegít a csont gyorsabb regenerálódását. Az állatkísérletek során bebizonyosodott, hogy a Bioglas® majdnem olyan hatásos, mint a saját csontanyaggal végzett transzplantáció.
Ismeretes a bioaktív üveg alkalmazása az akne kezelésében is. Ennek során az aknés bőrfelületre egy bioaktív üveget tartalmazó készítményt viszünk fel, amely a gyulladást jótékonyan befolyásolja. Ezzel összefüggésben meg kell említenünk John E. Rectenwald, L. L. Moldawer, Sean Lee et al., munkáját (Infection and immunity - közlésre beküldve), valamint a 19th Annual Meeting, Surgical Infection Society, April 29- May 1, 1999, Seattle, közleményeit, melyek leírják, hogy a bioaktív üveg hatással van a gyulladásgátló hormon, az interleukin 6 (IL-6) termelésére és kiválasztására, és gátolja a gyulladást fokozó citokinek, a TNF-α, az IL-1-α és az IL-10 hatását.

Ezen kívül, E. Allen et al., közleményéből (Departments of Microbiology in Periodontology Eastman Dental Institute) ismeretes, hogy a 45-S-5 bioaktív üveg, mely a „Bioglas®" U. S. Biomaterials Corp. Alachua, FL 32615, USA által forgalmazott termék, antibakteriális hatást mutat, amely azonban nem érhető el szokványos üveggyöngyökkel (ablaküveg).

A találmány célja ennek megfelelően, hogy egy olyan tartósítószert szolgáltasson, mely az eddig ismeretes szerekkel ellentétben nem mutat negatív hatást a felhasználás, különösen a bőrön történő felhasználás során.

Ezt a célt a találmány szerint egy olyan tartósítószerrel érhetjük el, mely bioaktív üveget tartalmaz.

A bioaktív üvegek már régóta ismertek, összefoglaló ismertetésük megtalálható pl. Larry L. Hench és John K. West „Biological Applications of Bioactive Glasses", Life Chemistry Reports 1996, vol. 13, p. 187-241 alatt, illetve az „An Introduction to Bioceramics", L. Hench és J. Wilson, eds. World Scientific, New Jersey (1993) alatt. A bioaktív üvegek a szokványos üvegektől abban különböznek, hogy ezek oldhatók egy vizes közegben, és felületükön

egy hidroxiapatit-réteget alakítanak ki. A legmodernebb bioaktív üvegeket vagy olvasztott üvegként állítják elő, amikor is ezek a szokványos ablak- illetve palacküvegekkel szemben lényegesen kisebb mennyiségű SiO_2-ot és lényegesen nagyobb mennyiségű nátriumot tartalmaznak, illetve úgynevezett szol-gél-üvegekként, amelyek az olvasztott üvegekkel ellentétben nagy mennyiségű szilícium-oxidot és kis mennyiségű nátriumot tartalmaznak, illetve egyáltalán nem tartalmaznak nátriumot.

A bioaktív szilíciumot tartalmazó üveg, illetve a bioaktív üveg kifejezés olyan anyagra vonatkozik, mely szilícium-oxidot vagy szilícium-hidroxidot tartalmaz, ahol ez az anyag elősegíti a SiOH-csoportok kialakulását és átvitelét. Bioaktív szilíciumot tartalmazó üveg lehet így például egy olyan bioaktív üveg, mely szilícium-oxidból vagy szilícium-hidroxidból és a nátrium-, kálium, kalcium, magnézium, bór, titán, alumínium közül választott kationt, valamint a nitrogén, foszfor és fluor közül választott aniont tartalmazó vegyületből állhat. Ezen kívül lehet még például vízüveg-típusú nátrium-szilikát, vagy szilikagél, valamint SiOH-csoportokat tartalmazó oldat, vagy hidroxiapatitot is magában foglaló szilícium-oxid vagy szilícium-hidroxid, valamint kalciumot és foszfort tartalmazó szilikagél is. A bioaktív szilikagélt tartalmazó üvegek egyik lényeges ismertetője, hogy SiOH-csoportokat alakítanak ki és transzferálnak. Ezen kívül kalcium- és foszfátionoknak is jelen kell lenniük.

A találmány szerinti bioaktív üvegek előnyösen szokványos bioaktív üvegek, melyek a tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt ismeretesek. Az ilyen üvegek rendszerint tartalmaznak SiO_2-ot, nagy mennyiségű Na_2O-ot és CaO-ot valamint foszfort, mégpedig lényegesen nagyobb mennyiségben kalciumot, mint foszfort, a két anyag mólaránya leggyakrabban, bár nem szükségszerűen 5 körül van. Ha az ilyen bioaktív üvegek vízzel vagy testfolyadékkal érintkeznek, speciális reakciók játszódnak le, mégpedig az üveg nátrium- és kalciumionjai az oldatból származó hidrogénionokkal kation-kicserélődési reakcióban helyettesítődnek, ennek következtében egy szilanol-csoportokat tartalmazó felület jön létre, melyen

felszaporodnak a nátrium- és kalciumionok. A hidroxilion-koncentráció megemelkedése az üveg felületén egy további reakciót vált ki a SiO_2-hálóval, melynek során további szilanol-csoportok keletkeznek, melyek az üvegben mélyebben is lehelyezkedhetnek.

Az üvegben fennálló magas alkalikus pH következtében CaO-ból és P_2O_5-ból kialakul egy vegyes hidroxiapatit-fázis, mely a SiO_2-felületen kikristályosodik és megköti a biológiai anyagokat, mint a mukopoliszacharidok, a kollagén és a glikoproteinek.

A kalcium és a foszfor mólaránya előnyösen >2, legelőnyösebben >3 és előnyösen <30, még előnyösebben <20, de a <10 arány a legelőnyösebb.

Különösen előnyösek az olyan tartósítószerek, melyek bioaktív üvegrészecskéket tartalmaznak, amelyekben SiO_2, CaO, Na_2O, P_2O_5, CaF_2, B_2O_3. K_2O és/vagy MgO található. Ha a tisztítószer olvasztott üvegből álló bioaktív üvegrészecskéket tartalmaz, ezek az üveg össz-tömegére vonatkoztatva előnyösen 40-60 tömeg% SiO_2-ot, 10-30 tömeg% CaO-ot, 10-35 tömeg% Na_2O-ot, 2-8 tömeg% P_2O_5-ot, 0-25 tömeg% CaF_2-ot, 0-10 tömeg% B_2O_3-ot, 0-8 tömeg% K_2O-ot és/vagy 0-5 tömeg% MgO-ot tartalmaznak.

Ha a bioaktív üveg olvasztott üveg, a tartalmazott szilícium-dioxid mennyiségének felső határa 60, előnyösen 55 tömeg%, legelőnyösebben 50 tömeg%. A nátrium-oxid mennyisége előnyösen több mint 15 tömeg%, előnyösebben több mint 18 tömeg%, legelőnyösebben >20 tömeg%.

Ha a találmány szerinti tartósítószerben tartalmazott bioaktív üveg szol-gél-eljárással előállított bioaktív üveg, a szilícium-dioxid-tartalma lényegesen magasabb lehet, nátrium-oxid-tartalma viszont lehet 0 is. A szol-gél-eljárással előállított bioaktív üvegek az üveg össz-tömegére vonatkoztatva előnyösen 40-90 tömeg% SiO_2-ot, 4-45 tömeg% CaO-ot, 0-10 tömeg% Na_2O-ot, 2-16 tömeg% P_2O_5-ot, 0-25 tömeg% CaF_2-ot, 0-4 tömeg% B_2O_3-ot, 0-8 tömeg% K_2O-ot és/vagy 0-5 tömeg% MgO-ot tartalmaznak.

A foszfor-oxid-tartalom a fent leírt mindkét típusú bioaktív üvegnél előnyösen legalább 2 tömeg%, legelőnyösebben legalább 4 tömeg%.

A találmány egy előnyös megvalósulásában az oldható bioaktív üveg nem tartalmaz toxikus fémionokat, mint az Ag^+, a Cu^{2+}, a Cu^+ és/vagy Zn^{2+} stb., illetve nem szabadít fel ilyen ionokat toxikus koncentrációban. A szinergisztikus hatások eléréséhez azonban egyes esetekben kívánatos lehet, hogy olyan bioaktív üvegeket is alkalmazzunk, melyek toxikus kationokat tartalmaznak.

A bioaktív üveg esetében olyan anyagról van szó, mely többé-kevésbé gömbölyű alakú részecskékből áll, mint például a homok. Az ilyen részecskék a 0,5-1 mm nagyságot is elérhetik, előnyösen azonban lényegesen kisebbek. A szokásos részecskeméret ≤400 μm, előnyösen ≤200 μm, különösen célszerűnek bizonyulnak a ≤100 μm, előnyösen a ≤90 μm, legelőnyösebben a ≤60 μm illetve ≤20 μm nagyságú részecskék. Egy előnyös részecskeméret esetén az átmérő d_{50} ≤ 10 μm, előnyösen ≤5 μm, legelőnyösebben ≤2 μm. Minél nagyobb a felület és a tömeg illetve térfogat aránya, annál nagyobb a részecske antimikrobiális hatása is.

A találmány egyik előnyös megvalósulása esetén a bioaktív üveget kozmetikai készítmények tartósítására használjuk. Ennek során előnyös a finomszemcsés bioaktív üveg alkalmazása, melynek részecskemérete d_{50} ≤ 5 μm, előnyösen ≤ 2 μm. Az előnyös kozmetikai készítmények különösen a krémek, az alapozók, az ajakrúzsok, valamint a vizek és a kenőcsök. A készítményekben tartalmazott nedvesség a bioaktív üveg antimikrobiális hatását elősegíti.

A találmány szerinti antimikrobiális tartósítószerek előnyösen maximum 25 tömeg%, előnyösen maximum 10 tömeg% mennyiségben vannak jelen a tartósítani kívánt készítmények szárazanyag-tartalmára vonatkoztatva. Előnyös azonban a 7 tömeg%-os, illetve 5 tömeg%-os felső határ, különösen előnyös a maximum 3 tömeg% felső határ. Az alsó határérték 0,01 tömeg%, előnyösen 0,1 tömeg%, különösen előnyös a 0,5 tömeg% illetve 1 tömeg% alsó határérték, mint legkisebb hatásos mennyiség.

Meglepő módon azt tapasztaljuk, hogy a bioaktív üveg kiválóan alkalmas az ilyen készítmények tartósítására, anélkül, hogy ehhez bőrirritációt okozó

citotoxikus, illetve esetleg allergén hatású kémiai tartósítószert adnánk hozzá. Ezen kívül a bioaktív üveg gyógyulást elősegítő, különösen gyulladáscsökkentő hatása révén további ápoló hatást érhetünk el.

Egyes esetekben kívánatos lehet, hogy a találmány szerinti tartósítószereket olyan készítményekben alkalmazzuk, melyeket szokásos tartósítószerekkel konzerválunk, a szinergisztikus hatások miatt.

A tartósítószereket előnyösen protontartalmú oldószerekben, különösen vizes és/vagy alkoholos oldatokban alkalmazzuk. Lehetséges azonban a tartósítószereket aprotikus oldószerekben is alkalmazni, amennyiben az ott fennálló környezet megengedi az üvegben található oldható kationok felszabadulását. Az előnyös aprotikus oldószerek a ketonok, mint az aceton, a zsírok, a viaszok, az olajok, valamint a megfelelő folyékony vagy szilárd szénhidrogének. Különösen alkalmasak a találmány szerinti tartósítószerek a víz-az-olajban valamint az olaj-a-vízben emulziók tartósítására.

A folyékony kozmetikai készítmények, melyek alkoholtartalma nem elégséges a tartósításhoz, szintén tartósíthatók bioaktív üveggel. Ennek során előnyösen olyan üveget alkalmazunk, melynek fénytörési indexe a folyadékával megegyezik. Ilyen módon a hozzáadott üveg a felhasználó számára „láthatatlan". Lehetséges azonban az üveget tudatosan láthatóvá tenni, kozmetikai hatások elérése céljából, például befestés révén.

17775

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Tartósítószer, mely bioaktív üveget tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti tartósítószer, mely a bioaktív üveget $d_{50} \leq$ 10 μm szemcseméretben tartalmazza.

3. Az 1. és 2. igénypontok egyike szerinti tartósítószer, mely a bioaktív üveget $d_{50} \leq 10$ μm szemcseméretben tartalmazza.

4. A fenti igénypontok egyike szerinti tartósítószer, mely a tartósítandó készítmény szárazanyag-tartalmára vonatkoztatva 10 tömeg% mennyiségben van jelen.

5. A fenti igénypontok egyike szerinti tartósítószer, melyben a bioaktív üveg az üveg teljes tömegére vonatkoztatva előnyösen 40-60 tömeg% SiO_2-ot, 10-30 tömeg% CaO-ot, 10-35 tömeg% Na_2O-ot, 2-8 tömeg% P_2O_5-ot, 0-25 tömeg% CaF_2-ot, 0-10 tömeg% B_2O_3-ot, 0-8 tömeg% K_2O-ot és/vagy 0-5 tömeg% MgO-ot tartalmaz.

6. A fenti igénypontok egyike szerinti tartósítószer, mely tartalmaz egy protikus oldószert.

7. Bioaktív üveg felhasználása romlandó áruk tartósítására.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, melyben az áru egy kozmetikai és/vagy gyógyszerészeti készítmény.

9. A 7-8. igénypontok szerinti alkalmazás, melyben a készítmény egy krém, egy víz, egy ajakrúzs, egy alapozó és/vagy egy tinktúra.

—rajz nélkül—

Kath.

Szentkúti Zsolt
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099