

PŘIHLÁŠKA VYNALEZU

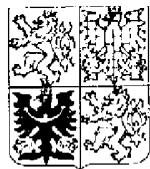
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3659-96

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12. 06. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 15.06.94

(31) Číslo prioritní přihlášky: 94/259804

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 10. 97**
(Věstník č. 10/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/07432**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/34280**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 7/48

(71) Přihlašovatel:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY,
Cincinnati, OH, US;

(72) Původce:

Hillebrand Greg George, Fairfield, OH, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití merkaptoderivátů pro přípravu
farmaceutického prostředku pro zesvětlení
kůže**

(57) Anotace:

Použití merkaptoderivátů vybraných ze skupiny obsahující kyselinu thioglykolovou, cystein, homocystein, glutathion, thioglycerol, thiojablečnou kyselinu, 2-merkaptopropionovou kyselinu, 3-merkaptopropionovou kyselinu, thiodiglykol, 2-merkptoethanol, dithioreitol, thioxanthen, thiosalicylvou kyselinu, thiomléčnou kyselinu, thiopropionovou kyselinu, thiodiglykolovou kyselinu, N-acetyl-L-cystein, kyselinu lipoovou a jejich kosmeticky a/nebo farmaceuticky vhodné soli pro přípravu farmaceutického prostředku pro zesvětlení hyperpigmentovaných oblastí na kůži.

CZ 3659-96 A3

Použití merkaptoderivátů pro přípravu farmaceutického prostředku pro zesvětlení kůže.

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití merkaptoderivátů pro přípravu farmaceutického prostředku pro zesvětlení kůže. Konkrétně prostředku pro zesvětlování hyperpigmentovaných oblastí kůže.

Dosavadní stav techniky

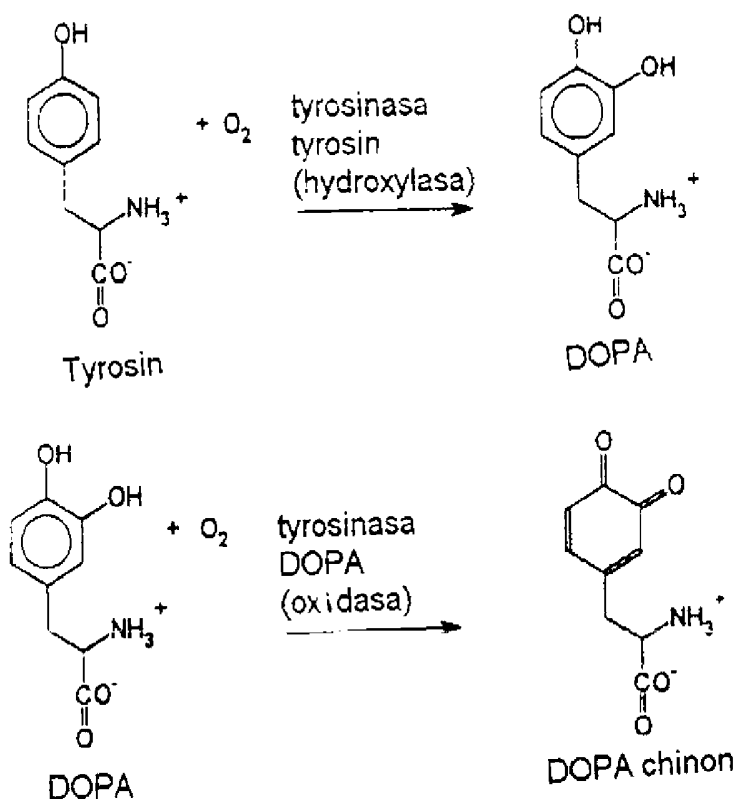
Chronická expozice slunečním světlem vede ke "světelnému" stárnutí kůže. Světelné stárnutí kůže se klinicky projevuje četnými nepříznivými efekty jako je tvorba vrásek, nepružnost a hyperpigmentace (skvrnky nebo mramorování).

Má se za to, že hyperpigmentace je výsledkem změn v melanocytech přítomných v pokožce. Melanocyty v podkladu pokožky ztrácejí stárnutím svou normální regulační schopnost a produkují přebytek pigmentu. Tato přebytečná produkce vede k tvorbě hustých perinukleárních shluků melaninu v keratinocytech v pokožce, což vede ke vzniku hyperpigmentace neboli "stařeckých skvrn".

Obvyklá léčba hyperpigmentované kůže zahrnuje aplikaci některých prostředků pro zesvětlování pokožky jako je koji-kyselina, arbutin, hydrochinon nebo kyselina askorbová, které inhibují tvorbu melaninu. Obecně jsou známé podmínky, za kterých dochází k poškození nebo ztrátě tyrosinasy - enzymu účastnícího se tvorby melaninu - což vede ke ztrátě pigmentace např. albinismu. Viz. R. A. King a C. G. Summers, Dermatologic Clinics, Vol. 6, 217-227 (1988).

Tyrosinasa je přítomna v melanosomech epidermálních

melanocytů a katalyzuje jeden stupeň při tvorbě melaninu z tyrosinu. Viz. L. A. Goldsmith, Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Oxford University Press, pp. 813-903 (N.Y. 1991). Tyrosinasa katalyzuje hydroxylaci tyrosinu a oxidaci DOPA na DOPA-chinon:



Navázání inhibitoru na aktivní místo tyrosinasy vede ke snížení tvorby melaninu. Viz. G. Prota, *Melanins and Melanogenesis*, Academic Press, Inc., (San Diego 1992).

V současné době jsou na trhu inhibitory tyrosinasy pro zesvětlování pokožky, které zahrnují koji-kyselinu, arbutin a hydrochinon. Účinnost koji-kyseliny a arbutinu je ale mizivá a hydrochinon má zřejmě vedlejší účinky kvůli toxicitě oxidovaného inhibitoru.

Pro normalizaci množství melanocytů byla dále použita kyselina retinová, která zároveň brání akumulaci pigmentu v rychleji se dělících a pohyblivých keratinocytech a zlepšuje redukční schopnost běžných prostředků pro zesvětlování kůže vůči pigmentu. Topická aplikace kyseliny retinové byla ale spojena s drážděním kůže, což během použití vyžaduje pečlivé sledování.

Proto existuje potřeba prostředků pro zesvětlování kůže, které by byly účinnější a bezpečnější než dostupná činidla.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká použití merkaptoderivátů pro přípravu farmaceutického prostředku pro zesvětlení kůže. Konkrétně prostředku pro zesvětlování hyperpigmentovaných oblastí kůže.

Překvapivě bylo zjištěno, že prostředky v souladu s předkládaným vynálezem dosahují zesvětlení hyperpigmentovaných oblastí pokožky. Předmět vynálezu není omezen na žádný jednotlivý mechanismus působení, ale má se za to, že funguje přes inhibici tyrosinasy - enzymu rozhodujícího pro tvorbu melaninu.

Zde použitý termín "hyperpigmentovaná oblast" znamená lokalizovanou oblast s vysokým obsahem melaninu.

Zde použitý termín "merkaptoderiváty" označuje tyto látky s -SH skupinou: kyselina thioglykolová, cystein, homocystein, glutathion, thioglycerol, thiojablečná kyselina, 2-merkaptopropionová kyselina, 3-merkaptopropionová kyselina, thiodiglykol, 2-merkaptoethanol, dithiotreitol, thioxanthen, thiosalicylová kyselina, thiomléčná kyselina, thiopropionová kyselina, thiodiglykolová kyselina, N-acetyl-L-cystein, kyselina lipoová a jejich kosmeticky nebo farmaceuticky vhodné soli. Pro tyto účely jsou vhodné směsi merkaptoderivátů. Výhodné merkaptoderiváty jsou kyselina thioglykolová, cystein, glutathion, N-acetyl-L-cystein, kyselina lipoová, thiosalicylová kyselina, thiomléčná kyselina a jejich kosmeticky nebo farmaceuticky vhodné soli. Výhodnější merkaptoderiváty jsou thioglykolová, cystein, glutathion, N-acetyl-L-cystein a jejich kosmeticky nebo farmaceuticky vhodné soli. Nejvýhodnější merkaptoderivát je N-acetyl-L-cystein a jeho kosmeticky nebo farmaceuticky vhodné soli.

Zde uvedený termín "kosmeticky nebo farmaceuticky vhodné soli" označuje (ale ne jen) soli alkalických kovů např. sodné, lithné, draselné a rubidné, soli kovů alkalických zemin např. hořečnaté, vápenaté a strontnaté, netoxické soli těžkých kovů např. hlinité a zinečnaté, soli boru, křemíku a soli amonné a trialkylamonné např. trimethylamonium, triethylamonium a tetraalkylamonium.

Výhodné kosmeticky nebo farmaceuticky vhodné soli jsou merkaptoderiváty obsahující Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , $\text{Al}_2(\text{OH})_5^+$, NH_4^+ , $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$, Et_3NH^+ , Et_4N^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ a $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})_3\text{N}^+$. Výhodnější soli jsou merkaptoderiváty obsahující Na^+ , K^+ , NH_4 a $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$. Nejvýhodnější soli jsou merkaptoderiváty obsahující Na^+ , NH_4^+ . Vhodné soli merkaptoderivátů jsou popsány např. v U.S. patentu 5 296 500, Hillebrand, 22. 3. 1994.

Zde uvedený termín „topická aplikace“ označuje přímou aplikaci nebo nanášení na kůži.

Zde uvedený termín „kosmeticky nebo farmaceuticky vhodný“ označuje soli, chemikálie, léky, inertní složky nebo jiné látky vhodné pro použití na tkáň lidí nebo menších zvířat bez nevhodné toxicity, neslučitelnosti, nestability, dráždění, alergické reakce atd. vhodné pro přiměřený poměr risk/zisk.

Zde uvedený termín „bezpečné a účinné množství“ označuje množství látky nebo prostředku dostatečné pro zřetelné způsobení kladné změny podmínek léčení ale dostatečně nízké pro zabránění vedlejším účinkům (při přijatelném poměru risk/zisk) v rámci znění lékařského posudku. Pro jednotlivé aplikace předkládaných prostředků se bezpečné a účinné množství prostředku liší podle jednotlivých případů, věku a kondice pacienta, podmínek, délky léčení, povahy souběžné léčby, specifického prostředku, použitého nosiče atd. podle pokynů ošetřujícího lékaře.

Zde uvedený termín „zesvětlování kůže“ označuje snížení obsahu malaninu v kůži včetně zesvětlení hyperpigmentovaných oblastí (stařecké skvrny, melazma, chloazma, pihy, pozánětlivá hyperpigmentace, pigmentové poruchy způsobené sluncem).

Uvedené procentuální obsahy jsou, pokud není uvedeno jinak, hmotnostní.

Prostředky v souladu s předkládaným vynálezem s výhodou obsahují 0,005 až 25 % hmotnostních, výhodněji 0,1 až 15 % hmotnostních, výhodněji 0,5 až 10 % hmotnostních, výhodněji 1 až 7 % hmotnostních, výhodněji 2 až 5 % hmotnostních, nejvýhodněji 2 % hmotnostní merkaptoderivátu.

Kosmeticky a farmaceuticky vhodný nosič

Prostředky v souladu s předkládaným vynálezem obsahují pevný, polopevný nebo kapalný kosmeticky a farmaceuticky vhodný nosič pro nanášení aktivního merkaptoderivátu v potřebné koncentraci. Nosič je inertní nebo má fyziologický nebo farmaceutický účinek. Aktivní merkaptoderivát se topicky aplikuje na kůži podle požadavků léčby. Topická aplikace se výhodně provádí s prostředky ve formě mléka, roztoku, masti, séra, spreje, pleťového prostředku, krému, baru, krému, omývače, gelu, náplasti, pěny, pasty atd.

Topické prostředky v souladu s předkládaným vynálezem jsou kapaliny ve formě např. roztoku, pěny nebo mléka. Tyto prostředky se používají ve spojení s aplikátorem jako je kulička, polštářek, sprej (aerosol s hnacím plynem nebo nádobka s pumpičkou) nebo impregnovaná tkanina.

Alternativně jsou prostředky v souladu s předkládaným vynálezem pevné nebo polopevné např. náplasti, séra, krémy nebo gely. Tyto pevné nebo polopevné prostředky se používají aplikátorem nebo jednoduše trubičkou, v nádobce nebo jiném zásobníku.

Výběr nosiče pro tyto účely se provede ze široké palety možností podle požadované formy prostředku. Vhodné přísady lze členit následovně.

Termín „topický nosič“ označuje látku jako ředidlo, disperzant nebo rozpouštědlo aktivního merkaptoderivátu, které zajišťuje jeho rovnoměrnou aplikaci a distribuci na vybraný cíl ve vhodné koncentraci. Vhodné topické nosiče v souladu s předkládaným vynálezem jsou voda a jeden nebo víc kosmeticky a farmaceuticky vhodných nosičů jiných než voda.

Topický nosič s výhodou pomáhá nebo zlepšuje pronikání do kůže. Vhodné nosiče topických prostředků v souladu s předkládaným vynálezem obsahují promotory penetrace jako liposomy, latex, mikrotělíska, cyklodextriny nebo různé formy mikrokapslí aktivního merkaptoderivátu. Výhodné množství promotoru penetrace je 1 až 5 % hmotnostních prostředku.

Nosič je obecně vodný, anorganický nebo vodná emulze a je schopen dispergovat nebo rozpouštět aktivní merkaptoderivát. Nosič obsahuje kosmeticky nebo farmaceuticky vhodné změkčovadlo, promotor penetrace kůže, barvivo, vůni, emulgátor, zahušřovadlo a/nebo rozpouštědlo.

Topické prostředky v souladu s předkládaným vynálezem mohou být ve formě prostředku se změkčovadlem. Takový prostředek typicky obsahuje 1 až 50 % hmotnostních, s výhodou 5 až 20 % hmotnostních topického kosmeticky nebo farmaceuticky vhodného změkčovadla a bezpečné a efektivní množství merkaptoderivátu.

Zde uvedený termín „změkčovadlo“ označuje látky používané proti vysoušení (nebo jeho omezení) a pro ochranu kůže. Je známa široká paleta vhodných změkčovadel, která lze použít (ale ne jen): uhlovodíkové oleje a vosky, silikonové oleje, triglyceridové oleje a tuky, acetoglyceridové estery, ethoxylované glyceridy, alkylestery mastných kyselin s 10 až 20 C atomy, alkenylestery mastných kyselin s 10 až 20 C atomy, mastné kyseliny s 8 až 22 C atomy, mastné alkoholy s 8 až 22 C atomy, estery mastných alkoholů, etherestery, lanolín a jeho deriváty, polyalkoholy a jejich polyethery, estery vosku, deriváty včelího vosku, rostlinné vosky, fosfolipidy, steroly a amidy. Mnohé příklady vhodných změkčovadel viz. SAGARIN, COSMETICS, SCIENCE AND TECHNOLOGY, 2. vydání, Vol. 1, 32-43 (1972).

Topické prostředky v souladu s předkládaným vynálezem mohou být i ve formě krému. Krémy v souladu s předkládaným vynálezem s výhodou obsahují bezpečné a účinné množství aktivního merkaptoderivátu; 50 až 50 % hmotnostních, výhodně 10 až 25 % hmotnostních změkčovadla a 25 až 95 % hmotnostních vody. Krém volitelně obsahuje vhodný emulgátor v množství 3 až 50 % hmotnostních, s výhodou 5 až 20 % hmotnostních. Emulgátory jsou neionogenní, aniontové nebo kationtové. Vhodné emulgátory jsou uvedeny v např. U.S. Patent 3 755 560, 28. 8. 1973, Dickert a kol., U.S. Patent 4 421 769, 20. 12. 1983, Dixon a kol. a práci McCutcheon's: Detergents and Emulsifiers, North American Edition, 317-324 (1986). Výhodné emulgátory jsou aniontové nebo neionogenní.

Topické prostředky v souladu s předkládaným vynálezem mohou být i ve formě roztoku. Roztok v souladu s předkládaným vynálezem výhodně obsahuje bezpečné a účinné množství aktivního merkaptoderivátu; 1 až 50 % hmotnostních, výhodně 3 až 15 % hmotnostních změkčovadla a 45 až 85 % hmotnostních, s výhodou 50 až 75 % hmotnostních vody. Roztok volitelně obsahuje vhodný emulgátor v množství 3 až 50 % hmotnostních, s výhodou 10 až 20 % hmotnostních. Příklady vhodných emulgátorů jsou uvedeny výše u krémů.

Prostředek ve formě roztoku v souladu s předkládaným vynálezem výhodně obsahuje bezpečné a účinné množství aktivního merkaptoderivátu, vody a vhodného organického rozpouštědla. Vhodné organické látky pro rozpouštědla nebo jako část rozpouštědla jsou: propylenglykol, glycerin, polyethylen glykol (m.h. 200-600), polypropylenglykol (m.h. 425-2025), estery sorbitolu, 1,2,6-hexantriol, ethanol, isopropanol, diethyltartarát, butandiol a jejich směsi.

Gelové prostředky v souladu s předkládaným vynálezem lze snadno připravit pouze smísením vhodného zahušřovadla a výše popsaného roztoku. Gelové prostředky s výhodou obsahují bezpečné a účinné množství aktivního merkaptoderivátu, organické rozpouštědlo výše popsané u roztoků (5 až 75 % hmotnostních, výhodně 10 až 50 % hmotnostních) a 0,5 až 20 % hmotnostních, s výhodou 1 až 10 % hmotnostních zahušřovadla.

Pevné prostředky v souladu s předkládaným vynálezem se používají jako náplasti. Tyto prostředky s výhodou obsahují bezpečné a účinné množství aktivního merkaptoderivátu a 50 až 98 % hmotnostních, s výhodou 60 až 90 % hmotnostních výš popsaného změkčovadla. Tyto prostředky dále obsahují 1 až 20 % hmotnostních, s výhodou 5 až 15 % hmotnostních vhodného zahušřovadla a volitelně emulgátor a vodu.

Výhodné roztoky, mléka, náplasti, gely a krémy výhodněji obsahují i konzervační prostředky, jejich promotory, zinek a/nebo jeho zde popsané soli. Tyto látky lze zavést do výše zmíněných prostředků ve zde popsaném množství.

Prostředky v souladu s předkládaným vynálezem mají pH 7 a menší. Hodnoty pH těchto prostředků jsou s výhodou 2 až 7, výhodněji 3 až 6, nejvýhodněji 4,5 až 5,5. Prostředky s pH v rozmezí 4,5 až 7 méně dráždí pokožku, mají slabší zápach a větší skladovací stabilitu než odpovídající prostředky s pH větším než 8,5.

Další složky

Prostředky v souladu s předkládaným vynálezem obsahují kromě aktivního merkaptoderivátu další složky včetně (ale ne jen) konzervačních látek a jejich promotorů. Některá činidla ale mohou aktivitu merkaptoderivátu v topickém prostředku snížit (zejména N-acetyl-L-cysteinu). Zaprvé může snížit aktivitu merkaptoderivátu nadměrné množství mikrobiálních činidel např. mikrobiálním metabolismem látky. Za druhé bylo zjištěno, že s merkaptoderivátem za snížení jeho aktivity chemicky reaguje formaldehyd. Proto pokud se připravuje prostředek s merkaptoderivátem obsahující formaldehyd nebo ochranné prostředky a jiné látky, které formaldehyd uvolňují, může mít prostředek časem sníženou aktivitu merkaptoderivátu (v porovnání s prostředkem, který který formaldehyd nebo látky, které ho uvolňují, neobsahuje). Proto je žádoucí příprava prostředků obsahujících merkaptoderivát, které neobsahují formaldehyd nebo ochranné prostředky a jiné látky, které ho uvolňují.

Prostředky proto s výhodou neobsahují žádný formaldehyd ani látky, které ho uvolňují (včetně ochranných prostředků, které uvolňují formaldehyd). Formaldehyd a látky, které ho uvolňují se označují jako „formaldehyd donory“. Zde uvedené spojení „neobsahují formaldehyd donory“ znamená nepřítomnost stanovitelných formaldehyd donorů, s výhodou žádných formaldehyd donorů. Přítomnost formaldehyd donorů lze zjistit podle přítomnosti formaldehydu v prostředku jakoukoliv vhodnou analytickou technikou např. HPLC. Přítomnost takových donorů lze stanovit zpočátku nebo dodatečně jako vznik formaldehydu po určitém čase.

Topické prostředky v souladu s předkládaným vynálezem s výhodou obsahují jeden nebo více konzervačních prostředků. Výhodné konzervační prostředky

neobsahují formaldehyd donory, a tak neuvolňují formaldehyd do prostředí ani během konzervace ani během nesouvisejících procesů. Na rozdíl od toho konzervační prostředky, které obsahují formaldehyd donory, uvolňují formaldehyd do prostředí během konzervace a/nebo během nesouvisejících procesů.

Výhodnější konzervační prostředky obsahují benzylalkohol, propylparaben, ethylparaben, butylparaben, methylparaben, benzylparaben, isobutylparaben, fenoxylethanol, ethanol, kyselina sorbová, kyselina benzoová, methylchlorisothiazolinon, methylisothiazolinon (konzervační prostředky obsahující směs methylchlorisothiazolinonu a methylisothiazolinonu jsou komerční např. Kathon CG[®] od firmy Rohm & Haas), methyldibromglutaronitril (komerčně např. Tektamer38[®] od firmy Calgon), dehydrooctová kyselina, o-fenylfenol, bisulfit sodný, dichlorofen a jejich soli a směsi.

Ještě výhodnější konzervační prostředky jsou benzylalkohol, propylparaben, methylparaben, fenoxylethanol, methylchlorisothiazolinon, methylisothiazolinon, kyselina benzoová a jejich soli a směsi.

Ještě výhodnější konzervační prostředky jsou benzylalkohol, propylparaben, methylparaben, fenoxylethanol a jejich soli a směsi. Ještě výhodněji je konzervační látkou směs propylparabenu a methylparabenu s benzylalkoholem a/nebo fenoxylethanolem. Tyto směsi kromě stability merkaptoderivátů poskytují dobrou konzervační účinnost bez nebo s minimálním rizikem dráždění kůže uživatele. Nejvýhodněji je konzervační látkou směs propylparabenu, methylparabenu a benzylalkoholu. Tato směs kromě stability merkaptoderivátů poskytuje dobrou konzervační účinnost téměř bez rizika dráždění kůže uživatele.

Použití předešlých konzervačních látek, které neobsahují formaldehyd donory je detailněji popsáno v U.S. patentové přihlášce s názvem „Topical Compositions Comprising N-Acetyl-L-Cysteine“ 7. 6. 1995, G. Hillebrand a M. S. Schnicker. Předešlé konzervační prostředky se s výhodou používají v prostředcích v souladu s předkládaným vynálezem v množství popsaném v uvedené přihlášce.

Prostředky v souladu s předkládaným vynálezem s výhodou obsahují bezpečné a účinné množství promotoru konzervačních látek. Zde uvedený termín „promotor konzervačních látek“ označuje látku, jejímž účelem je zvýšení aktivity konzervačních látek. Jak je odborníkům v této oblasti zřejmé, promotor konzervačních látek nezajišťuje sám dostatečnou účinnost, ale zvyšuje účinnost konzervačních látek např. prostřednictvím chelatace. Výhodné promotory konzervačních látek v souladu s předkládaným vynálezem jsou ethylendiamin tetraoctová kyselina (EDTA), butylenglykol, propylenglykol, ethanol a jejich směsi. Pokud konzervační látka obsahuje paraben např. methylparaben nebo propylparaben, výhodný promotor konzervačních látek je EDTA. Použití těchto promotorů konzervačních látek je detailně popsáno ve výše uvedené U.S. patentové přihlášce s názvem „Topical Compositions Comprising N-Acetyl-L-Cysteine“ 7. 6. 1995, G. Hillebrand a M. S. Schnicker. Především promotory konzervačních látek se s výhodou používají v prostředcích v souladu s předkládaným vynálezem v množství popsaném v uvedené patentové přihlášce.

Prostředky v souladu s předkládaným vynálezem s výhodou obsahují zinek nebo soli zinku, které mohou komplexovat merkaptoderiváty. Bez ohledu na teorii nejlépe odstraňuje zápach komplexací páchnoucího H_2S , který ve stopách vzniká jako produkt rozkladu merkaptoderivátů. Zinek dále zvyšuje stabilitu merkaptoderivátů. Použití zinkových solí vhodné pro předkládaný vynález je popsáno v U.S. patentu 5 296 500, Hillebrand, 22. 3. 1994.

Prostředky v souladu s předkládaným vynálezem obsahují další aktivní látky schopné působit různými způsoby zlepšení aktivity (ale nesnižují aktivitu merkaptoderivátů). Příklady těchto látek jsou (ale ne jen) sluneční filtry, látky blokující sluneční záření, protizánětlivé složky, antioxidanty, lapače radikálů, chelatační činidla a analoga retinolu.

Sluneční filtry a látky blokující sluneční záření

Regulaci tmavnutí pleti po expozici UV světlem lze docílit použitím kombinace aktivní látky zesvětlující pleť a slunečního filtru a látky blokující sluneční záření. Vhodné látky blokující sluneční záření jsou oxid zinečnatý a oxid titaničitý.

UV světlo je hlavní příčina tmavnutí pleti. Proto je pro zesvětlování pleti vhodná kombinace látky zesvětlující pleť a slunečního UVA a/nebo UVB filtru.

Pro použití s látkou zesvětlující pleť je vhodná široká škála konvenčních slunečních filtrů. Řada vhodných látek je uvedena v práci Segarin a kol., kapitola VIII, strana 189, *Cosmetics Science and Technology*. Zejména vhodné sluneční filtry jsou např. p-aminobenzoová kyselina, její soli a deriváty (ethyl, isobutyl, glyceryl estery, p-dimethylaminobenzoová kyselina); anthranilaty (tj. o-aminobenzoaty - menthyl, fenyl, benzyl, fenylethyl, linalyl, terpinyl a cyklohexenyl estery), salicyláty (amyl, fenyl, benzyl, menthyl, glyceryl a dipropylenglykol estery), deriváty kyseliny skořicové (menthyl a benzyl estery, a-fenylskořiconitril, butyl skořicoyl pyruvát), deriváty kyseliny dihydroxyskořicové (umbelliferone, methylumbelliferone); deriváty kyseliny trihydroxyskořicové (eskuletin, methyleskuletin, dafnetin a glukosidy, eskulin a dafnin), uhlovodíky (difenylbutadien, stilben); dibenzalaceton a benzalacetofenon, naftosulfonáty (sodné soli 2-naftol-3,6-disulfonové a 2-naftol-6,8-disulfonové kyseliny) dihydroxynaftoová kyselina a její soli, o- a p-hydroxybifenyldisulfonáty; deriváty kumarinu (7-hydroxy, 7-methyl, 3-fenyl); diazoly (2-acetyl-3-bromindazol, fenyl benzoxazole, methyl naftoxazol, různé aryl benzothiazoly); soli chininu (bisulfát, sulfát, chlorid, oleát a tanát), deriváty chinolinu (soli 8-hydroxychinolinu, 2-fenylchinolin), hydroxy nebo methoxy substituované benzofenony, kyselina močová a vilurová, kyselina tříslivá a její deriváty (např. hexaethylether), butylkarbotol, (6-propylpiperonyl) ether, hydrochinon, benzofenony (oxybenzen, sulisobenzen, dioxybenzen, benzoescorcinol, 2,2',4,4'-tetra-hydroxybenzofenon, 2,2'-dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzofenon, oktabenzon; 4-isopropyl-dibenzoyl-methan, butylmethoxydibenzoylmethan, ethokrylene a 4-isopropyl-dibenzoylmethan.

Výhodné jsou tyto látky 2-ethylhexyl-p-methoxycinamat, 4,4'-t-butyl-methoxydibenzoylmethan, 2-hydroxy-4methoxybenzofenon, oktyldimethyl-p-

aminobenzoová kyselina, digalloyltrioleat, 2,2-dihydroxy-4-methoxybenzofenon, ethyl-4-(bis(hydroxypropyl)) aminobenzoat, 2-ethylhexyl-2-kyano-3,3-difenylacrylat, 2-ethylhexylsalicylat, glyceryl-p-aminobenzoat, 3,3,5-trimethylcyclohexylsalicylat, methylanthranilat, p-dimethylaminobenzoová kyselina nebo aminobenzoat, 2-ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoat, 2-fenylbenzimidazole-5-sulfonová kyselina, 2-(p-dimethylaminofenyl)-5-sulfonobenzoxazoová kyselina a jejich směsi.

Výhodnější sluneční filtry pro prostředky v souladu s předkládaným vynálezem jsou 2-ethylhexyl-p-methoxycinamat, butylmethoxydibenzoylmethane, 2-hydroxy-4-methoxybenzofenon, octyldimethyl-p-aminobenzoová kyselina a jejich směsi.

Zejména vhodné sluneční filtry pro prostředky v souladu s předkládaným vynálezem jsou uvedeny v U.S. Patent No. 4 937 370, Sabstelli 26. 6. 1990 a

U. S. Patent No. 4 999 186, Sabatelli & Spirnak, 12. 3. 1991. Zde uvedené sluneční filtry mají jednoduchou molekulu a dva různé chromofory, vykazující různá UV spektra. Jeden chromofor absorbuje hlavně UVB a druhý hlavně v UVA oblasti.

Výhodné látky ze skupiny slunečních filtrů jsou ester kyseliny 4-N,N-(2-ethylhexyl)methylaminobenzové a 2,4-dihydroxybenzofenonu; ester kyseliny N,N-di-(2-ethylhexyl)-4-aminobenzoové a 4-hydroxydibenzoylmethanu, ester kyseliny 4-N,N-(2-ethylhexyl) methylaminobenzové a 4-hydroxydibenzoylmethanu; ester kyseliny 4-N,N-(2-ethylhexyl)methylaminobenzové a 2-hydroxy-4-(2-hydroxyethoxy)benzofenonu; ester kyseliny 4-N,N-(2-ethylhexyl)methylaminobenzové a 4-(2-hydroxyethoxy)dibenzoylmethanu; ester kyseliny N,N-di-(2-ethylhexyl)-4-aminobenzoové a 2-hydroxy-4-(2-hydroxyethoxy)benzofenonu ester kyseliny N,N-di-(2ethylhexyl)-4-aminobenzoové a 4-(2-hydroxyethoxy)-dibenzoylmethanu a jejich směsi.

V prostředcích v souladu s předkládaným vynálezem se používá bezpečné a účinné množství slunečního filtru. Sluneční filtr musí být kompatibilní s činidlem

zsvětlujícím kůži. Prostředek s výhodou obsahuje 1 až 20 % hmotnostních, výhodněji 2 až 10 % hmotnostních slunečního filtru. Přesné množství se mění podle jednotlivých filtrů a požadovaného slunečního ochranného faktoru (SPF).

Do všech prostředků v souladu s předkládaným vynálezem lze přidat pro zlepšení vlivu prostředku na kůži, zvláště pro zvýšení odolnosti prostředku proti omytí vodou nebo setření, další činidlo. Výhodné je pro tento účel použít kopolymer ethylenu a kyseliny akrylové. Prostředky obsahující tento kopolymer jsou uvedeny v U.S. Patent 4 663 157, Broke, 5. 5. 1987.

Protizánětlivá činidla

Výhodný prostředek pro zsvětlování pleti v souladu s předkládaným vynálezem obsahuje spolu s činidlem pro zsvětlování pleti protizánětlivé činidlo. Zavedení protizánětlivého činidla podporuje zsvětlování pleti prostředkem. Protizánětlivé činidlo silně chrání proti UVA záření (zároveň do určité míry působí proti záření UVB). Topické použití protizánětlivého činidla omezuje tmavnutí pleti způsobené chronickou expozicí UV zářením. (viz. U.S. Patent 4 874 071, Bisset, Bush a Chatterje, 11. 7. 1989 a U.S. Patent 4 874 069, Bisset, Bush a Chatterje, 11. 7. 1989).

Protizánětlivé činidlo se do prostředku v souladu s předkládaným vynálezem přidává v bezpečném a účinném množství s výhodou 0,1 až 10 % hmotnostních, výhodněji 0,5 až 5 % hmotnostních prostředku. Přesné množství protizánětlivého činidla použitého v prostředku záleží na druhu činidla, protože tato se velmi liší svou účinností.

Používají se steroidní protizánětlivá činidla jako (ale ne jen) kortikosteroidy hydrocortison, hydroxytriamcinolon, alpha-methyldexamothason, dexamethanonofosfát, beclomethason dipropionat, clobetasol valerat, desonid, desoxymethason, desoxycorticosteron acetát, dexamethasan, dichlorison, diflorason diacetat, diflucortolon valerat, fluadrenolon, fluclorolon acetonid, fludrocortison, flumethason pivalat, fluosinolon acetonid, fluocinonid, flurortin butytester, fluocortolon, flupredniden (fluprednylidene) acetat,

flurandrenolon, halcinonid, hydrocortison acetat, hydrocortison butyrate, methylprednisolon, triamcinolon acetonid, cortison, cortadoxon, flucetonide, fludrocortiscn, ditiuoroson diacetat, fluradrenolon acntonid, medryson, amcinafel, amcinafid, betamethason a jeho estery, chlorprednison, chlorprednison acetat, clocortelon, clescincolon, dichlorison, difluprednat, flucloronid, flunisolid, fluoromethalon, fluperolon, fluprednisolon, hydrocortison valerat, hydrocortison cyclopentylpropionat, hydrocortamat, meprednison, paramethason, prednisolon, prednison, beclomethason dipropionat, triamcinolon a jejich směsi.

Druhou třídou protizánětlivých činidel vhodných pro prostředky jsou nesteroidní protizánětlivá činidla. Je známá celá řada látek v této skupině. Detailní chemická struktura, syntéza, vedlejší účinky atd. nesteroidních protizánětlivých činidel jsou uvedeny ve standardní literatuře např. *Anti-inflammatory and Anti-rheumatic Drugs*, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, 1985 a *Anti-inflammatory Agents Chemistry and Pharmacology*, A. Scherrer a kol., Academic Press, New York (1974).

Zejména vhodná protizánětlivá činidla pro prostředky v souladu s předkládaným vynálezem jsou (ale ne jen):

- 1) the oxicamy jako piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam CP-14 304;
- 2) salicyláty jako aspirin, disalcid, benorylát, trilisat, safapryn, soiprin, diflunisal, a fendosal;
- 3) deriváty kyseliny octové jako diclofenac, fenclofenac, indomethacin, sulindac, tolmetin, isaxepac, furofenac, tiopinac, zidometacin, acematacin, fentiazac, zomepiract, clidanac, oxepinac a felbinac;
- 4) fenamaty jako mefenamová, meclofenamová, flufenamová, niflumiová a tolfenamová kyselina;
- 5) deriváty kyseliny propionové jako ibuprofen, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, fenbufen, indoprofen, piroprofen,

carprofen, oxaprozin, pranoprofen, miroprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen a kyselina tiaprofenová

- 6) pyrazoly jako fenybutazon, oxyphenbutazon, feprazone, azapropazon, trimethazon.

Rovněž lze použít směsi, kosmeticky a farmaceuticky vhodné soli a estery těchto nesteroidních protizánětlivých činidel. Pro topické prostředky je např. zejména vhodný etofenamát - derivát kyseliny flufenamové. Nejvhodnější nesteroidní protizánětlivá činidla jsou ibuprofen, naproxen a flufenamová kyselina.

Další skupinou protizánětlivých činidel vhodných pro tyto prostředky jsou látky uvedené v U.S. Patent No. 4 708 966, Loomans a kol., 24. 11, 1987. Tento patent uvádí skupinu nesteroidních protizánětlivých činidel, která obsahuje specificky substituované fenylderiváty zejména substituované 2,6-di-tercetyl phenoly. Např. jsou v souladu s předkládaným vynálezem vhodné 4(4'-pentyn-3'-one)-2,6-di-t-butylfenol; 4-(5'-hexynoyl)-2,6-di-t-butylfenol; 4-({S}-(-)-3'-methyl-5'-hexynoyl)-2,6-di-t-butylfenol; 4-((R)-(+)-3'-methyl-5'-hexynoyl)-2,6-di-t-butylfenol a 4-(3',3'-dimethoxypropionyl)-2,6-di-t-butylfenol. Nejvýhodnější je 4-(5'-hexynoyl)-2,6-di-t-butylfenol.

Další skupinu protizánětlivých činidel vhodných pro tyto prostředky jsou látky uvedené v U.S. Patent No. 4,912,248, Mueller, 27. 3. 1990. Tento patent uvádí látky a diastereomerní směsi specifických 2-naftyl skupinu obsahujících esterů zejména naproxen a naproxol esterů se dvěma nebo více chirálními centry. Pro předmět vynálezu jsou vhodné např. (S)-naproxen-(S)-2-butyl ester, (S)-naproxen-(R)-t-butyl ester, (S)-naproxol-(R)-2-methyl butyrate, (S)-naproxol-(S)-2-methyl butyrat, diastereomerní směsi (S)-naproxen-(S)-2-butyl esteru a (S)-naproxen-(R)-2-butyl esteru a diastereomerní směsi (S)-naproxol-(R)-2-methyl butyratu a (S)-naproxol-(S)-2-methyl butyratu.

V souladu s předkládaným vynálezem jsou vhodné i tzv. „přírodní“ protizánětlivé látky např. vosk candelilla, alfa bisabolol, aloe vera, Manjistha

(extrakt z rostlin rodu *Rubia*, zejména *Rubia Cordifolia*) a Guggal (extrakt z rostlin rodu *Commiphora*, zejména *Commiphora Mukul*).

Další výhodné látky pro zesvětlování kůže v souladu s předkládaným vynálezem jsou společně činidla zesvětlující kůži, sluneční filtry a protizánětlivé látky v množství uvedeném výše.

Antioxidanty a lapače radikálů

Výhodné prostředky pro zesvětlování kůže v souladu s předkládaným vynálezem obsahují spolu s činidlem pro zesvětlování kůže antioxidanty a lapače radikálů. Zavedení antioxidantů a lapačů radikálů zvyšuje účinnost zesvětlování kůže prostředkem.

Do prostředku v souladu s předkládaným vynálezem se přidává bezpečné a účinné množství antioxidantů a lapačů radikálů - výhodně 0,1 až 10 % hmotnostních, výhodněji 1 až 5 % hmotnosti prostředku.

Vhodné antioxidanty a lapače radikálů jsou kyselina askorbová (vitamín C) a její soli, tokoferol (vitamín E), tokoferol sorbat, další estery tokoferolu, butylované hydroxybenzoové kyseliny a jejich soli, 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-karboxylová kyselina (komerční Trolox[®]), kyselina gallová a její alkyl estery zejména propyl gallát, kyselina močová a její soli a alkyl estery, kyselina sorbová a její soli, askorbyl estery mastných kyselin, aminy (např. N,N-diethylhydroxylamin, aminoguanidin), merkaptoderiváty (např. glutathion) a dihydroxy fumarová kyselina a její soli.

Výhodný prostředek v souladu s předkládaným vynálezem obsahuje sluneční filtr a/nebo protizánětlivé činidlo a/nebo antioxidant/lapač radikálů v kombinaci s aktivním činidlem pro zesvětlování kůže. Zavedení těchto látek zvyšuje účinnost zesvětlování kůže prostředkem.

Chelatační činidla

Výhodný prostředek v souladu s předkládaným vynálezem obsahuje v kombinaci aktivním činidlem pro zesvětlování kůže chelatační činidlo.

„Chelatační činidlo“ je aktivní látka schopná odstranit ze systému ionty kovů tvorbou komplexu, takže se ionty kovů nemohou snadno účastnit nebo katalyzovat chemické reakce. Zavedení těchto látek zvyšuje účinnost zesvětlování kůže prostředkem.

Do prostředku v souladu s předkládaným vynálezem lze přidat bezpečné a účinné množství chelatačního činidla - s výhodou 0,1 až 10 % hmotnostních, výhodněji 1 až 5 % hmotnosti prostředku. Vhodná chelatační činidla pro prostředky v souladu s předkládaným vynálezem jsou uvedena v U.S. Patent Application Serial No. 61 9 805, Bissett, Bush & Chatterjee, 27. 11. 1990 (což je pokračování U.S. Patent Application Serial No. 251 910, 4. 10. 1988); U.S. Patent Application Serial No. 514 892, Bush & Bissett, 26. 4. 1990; a U.S. Patent Application Serial No. 657 841, Bush, Bissett & Chatterjee 25. 2. 1991. Výhodné chelatační činidlo v souladu s předkládaným vynálezem je furildioxim a jeho deriváty.

Výhodný prostředek v souladu s předkládaným vynálezem obsahuje sluneční filtr a/nebo protizánětlivé činidlo a/nebo antioxidant/lapač radikálů a/nebo chelatační činidlo v kombinaci s aktivním činidlem pro zesvětlování kůže. Zavedení těchto látek zvyšuje účinnost zesvětlování kůže prostředkem.

Analoga retinolu

Výhodný prostředek v souladu s předkládaným vynálezem obsahuje kromě aktivního činidla pro zesvětlování kůže i analog retinolu. Zavedení analoga retinolu zvyšuje účinnost zesvětlování kůže prostředkem. Do prostředku v souladu s předkládaným vynálezem se přidává bezpečné a účinné množství analoga retinolu - výhodně 0,001 až 2 % hmotnostních, výhodněji 0,01 až 1 % hmotnosti prostředku. „Analog retinolu“ je označení pro všechna přírodní a syntetická analoga vitamínu A nebo pro látky podobné retinolu, které mají vůči kůži biologickou aktivitu jako vitamín A, a pro geometrické a stereoizomery těchto látek jako jsou all-trans retinová kyselina a 13-cis-retinová kyselina.

Výhodný prostředek v souladu s předkládaným vynálezem obsahuje sluneční filtr a/nebo protizánětlivé činidlo a/nebo antioxidant/lapač radikálů a/nebo chelatační činidlo a/nebo analog retinolu v kombinaci s aktivním činidlem pro zesvětlování kůže. Zavedení těchto látek zvyšuje účinnost zesvětlování kůže prostředkem.

Prostředek v souladu s předkládaným vynálezem se obecně připravuje běžnými způsoby, které jsou známé odborníkům na topické prostředky. Tyto metody typicky zahrnují smíchání složek s nebo bez zahřívání, ochlazení, aplikaci vakua apod.

Pro zajištění optimální stability merkaptoderivátů se prostředek v souladu s předkládaným vynálezem vyrábí, balí, a skladuje tak, aby se zamezilo přirozené oxidaci merkaptoderivátů vzduchem (postup odborníci znají). Proto je třeba, když se prostředek v souladu s předkládaným vynálezem vyrábí, balí, a skladuje, minimalizovat styk se vzduchem.

Způsoby zesvětlování kůže

Výhodný způsob aplikace prostředku v souladu s předkládaným vynálezem zahrnuje několikanásobnou topickou aplikaci na obličej, ruce, nohy a další hyperpigmentované oblasti. Množství prostředku a frekvence aplikace se značně liší podle jednotlivých případů požadovaného účinku a osobní potřebě, ale jako příklad se doporučuje topická aplikace jednou až pětkrát denně, nejvýhodněji dvakrát denně. Prostředek pro topickou aplikaci s výhodou poskytuje 0,001 až 50 mg aktivní látky na cm^2 kůže, která prostředek přijímá, výhodněji 0,01 až 30 mg/cm^2 , výhodněji 0,05 až 10 mg/cm^2 , nejvýhodněji 0,1 až 2 mg/cm^2 . Interval topické aplikace je podle individuální potřeby a může pro rovnoměrnou regulaci hyperpigmentace trvat po celou dobu dospělosti.

Příklady provedení vynálezu

Provedení vynálezu ilustrují nelimitující příklady. Všechny zde uvedené části, procenta a poměry jsou, pokud není uvedeno jinak, hmotnostní.

Příklad 1

Topický prostředek se připraví spojením následujících složek běžnými míchacími technikami a pH se upraví na 6,0.

Látka	% hmotn.
Thioglykolová kyselina	5,0
Propylenglykol	45,0
Ethanol	30,0
Voda	20,0

Na 100 cm² hyperpigmentované oblasti kůže v obličeji se dvakrát denně aplikuje 1000 mg prostředku. Jak oblast mizí, aplikace se omezí na jednu denně.

Příklad 2

Topický prostředek se připraví spojením následujících složek běžnými míchacími technikami a pH se upraví na 4,5.

Látka	% hmotn.
Thioglycerol	2,0
Propylenglykol	57,0
Ethanol	20,0
Voda	10,0
Benzylalkohol	4,0
Glycerin	5,0
Myristylalkohol	2,0

Na 100 cm² hyperpigmentované oblasti kůže na hřbetu ruky se jednou denně aplikuje 4000 mg prostředku. Jak oblast mizí, aplikace se omezí na jednu za dva dny.

Příklad 3

Topický prostředek se připraví spojením následujících složek běžnými míchacími technikami a pH se upraví na 3,0.

Látka	% hmotn.
Glutathion	1,0
Propylenglykol	30,0
Glycerin	3,0
Voda	66,0

Na 100 cm² hyperpigmentované oblasti kůže na zádech se dvakrát denně aplikuje 2000 mg prostředku. Jak oblast mizí, aplikace se omezí na jednu za dva dny.

Příklad 4

Topický prostředek se připraví spojením následujících složek běžnými míchacími technikami a pH se upraví na 5,0.

Látka	% hmotn.
Cystein	0,5
Propylenglykol	30,0
Propylenglykol laurát	1,0
Isopropanol	20,0
Voda	48,5

Na 100 cm² hyperpigmentované oblasti kůže na břicho se dvakrát denně aplikuje 500 mg prostředku. Jak oblast mizí, aplikace se omezí na jednu týdně.

Příklad 5

Topický prostředek ve formě roztoku se připraví spojením následujících složek běžnými míchacími technikami a pH se upraví na 4,0.

Látka	% hmotn.
Kyselina thiomléčná	5,0
Dimethylamonium chlorid	4,0
diparciálně hydrogen. loje	
Cetyltrimethylamonium chlorid	2,0
DC-200 (12500 csk)*	1,0
Kyselina citrónová	3,5
Ethylenglykol distearát	1,5
PEG-3 C ₁₂ alkyl amid	3,0
Voda	80,0

*Dimethylpolysiloxan od firmy Dow Chemical Co.

Na 100 cm² kůže s pihami v obličejí se jednou za dva dny aplikuje 100 mg prostředku. Jak oblast mizí, aplikace se omezí na jednou týdně.

Příklady 6 až 8

Topický prostředek ve formě roztoku se připraví spojením následujících složek běžnými míchacími technikami a pH se upraví na 4,5.

	Př. 6	Př. 7	Př. 8
Kyselina lipoová	0,1	0,5	2,0
Hydroxyethyl celuloza	0,4	---	0,4
Absolutní ethanol	15,0	15,0	15,0
Propan-1,2-diol	---	---	30,6
Butan-1,3-diol	33,4	33,4	---
Paramethyl benzoate	0,2	0,2	0,2
Parfum	0,5	0,5	0,5
Voda	50,4	50,4	48,7

Na 100 cm² hyperpigmentované kůže na zádech se jednou denně aplikuje 750 mg prostředku. Jak oblast mizí, aplikace se omezí na jednou za dva dny.

Příklad 9

Topický prostředek ve formě emulze voda/olej se připraví spojením následujících složek běžnými míchacími technikami a pH se upraví na 6,5.

OLEJOVÁ FÁZE

N-acetyl-L-cystein	5.0
Cetearyl alcohol	5.0
Silikonový olej 200	1.0
Isopropyl myristat	2.0
Stearoyl-2-lactylat sodný	2.0

VODNÁ FÁZE

Propylen glycol	5.0
Citronan sodný	0.2
Parfum	0.1
Voda	79.7

Emulze se připraví pomalým přidáním za míchání 10 objemových dílů olejové fáze do 90 objemových dílů vodné fáze. Na 100 cm² hyperpigmentované kůže

na nohách se třikrát denně aplikuje 1000 mg prostředku. Jak hyperpigmentace mizí, aplikace se omezí na jednu denně.

Příklad 10

Topický prostředek ve formě krému (olej ve vodě) se připraví spojením následujících složek běžnými míchacími technikami a pH se upraví na 3,5.

OLEJOVÁ FÁZE

Thiosalicylová kyselina	5.4
Sorbitan monooleat	20.0
Quaternium-18-hektonit	5.0
Kapalný parafin	60.0

VODNÁ FÁZE

Xanthanová guma	1.0
Konzervační prostředek	0,3
Parfum	0.2
Voda	8,5

Krém se připraví smícháním olejové fáze a zahřátím na 65 °C. Vodná fáze se spojí a zahřeje na 70 °C. Vodná fáze se za míchání přidá do olejové. Mírně se míchá až do vychladnutí. Na 100 cm² hyperpigmentované kůže v obličejí se jednou denně aplikuje 5 mg krému. Jak hyperpigmentace mizí, aplikace se omezí na jednu týdně.

Příklad 11

Krém olej ve vodě se připraví smícháním následujících složek a pH se upraví na 4,5. Krém se připraví podle postupu v příkladu 10.

OLEJOVÁ FÁZE

Parfum	0,20
Cetylalkohol, NF	1,00
Stearylalkohol, NF	1,00
Polyoxyethylene (50:50 - 12/20) cetyl/stearyl ether(50:50)	1 ,00
Propylenglykol dikaprylat/dikaprat	3,00
Glycerol monostearat	2,00
Glyceryl monostearat-palmitat	2,00

VODNÁ FÁZE

N-acetyl-L-cystein	5,25
Destilovaná voda	77,19
Glycerin	3,00

Citrónová kyselina	0,50
Benzylalkohol	0,50
Propylparaben	0,1
Methylparaben, NF	0,25
Oxid zinečnatý, USP	4,26
Butylenglykol	1,50
Hydroxid sodný	1,12
EDTA disodný	0,13

Na 100 cm² hyperpigmentované kůže v obličeji se jednou denně aplikuje 5 mg krému. Jak hyperpigmentace mizí, aplikace se omezí na jednu týdně.

Krém vykazuje v porovnání s odpovídajícím prostředkem, který obsahuje formaldehyd donor nebo konzervační prostředek, který uvolňuje formaldehyd při konzervaci a/nebo jiném procesu, zvýšenou skladovací stabilitu (zejména N-acetyl-L-cysteinu). Krém tak vykazuje v porovnání s odpovídajícím prostředkem zvýšenou účinnost N-acetyl-L-cysteinu.

Přestože byla popsána konkrétní provedení předkládaného vynálezu, odborník v této oblasti potvrdí, že lze provést četné změny předmětu vynálezu bez opuštění ducha a rozsahu vynálezu. Cílem připojených nároků je postihnout všechny takové modifikace.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití merkaptoderivátů vybraných ze skupiny obsahující kyselinu thioglykolovou, cystein, homocystein, glutathion, thioglycerol, thiojablečnou kyselinu, 2-merkaptopropionovou kyselinu, 3-merkaptopropionovou kyselinu, thiodiglykol, 2-merkaptoethanol, dithiotreitol, thioxanthen, thiosalicylovou kyselinu, thiomléčnou kyselinu, thiopropionovou kyselinu, thiodiglykolovou kyselinu, N-acetyl-L-cystein, kyselinu lipoovou a jejich kosmeticky a/nebo farmaceuticky vhodné soli pro přípravu farmaceutického prostředku pro zesvětlení hyperpigmentovaných oblastí na kůži.