

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 441

(21) PV 8932-87.U
(22) Přihlášeno 07 12 87

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 07 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 7/48

(75)
Autor vynálezu

HUSNÍK STANISLAV,
FIKER SOBĚSLAV RNDr. CSo.,
RANNÝ MOJMÍR ing. CSo., PRAHA

(54)

Kosmetické emulzní přípravky s bio-
aktivní složkou

(57) Emulzní přípravky s bioaktivní složkou zpomalující stárnutí kůže, obsahující kromě běžných složek kosmetických krémů a letitostí 0,2 až 6 hmotnostních dílů solí anionaktivních glycerofosfolipidů a 0,5 až 10 hmotnostních dílů ve vodě rozpustných polysacharidů. Reakcí obou složek na fázovém rozhraní vodné a olejové fáze se vytvoří in situ povrchově aktivní komplex, který umožní vznik velmi jemné stabilní disperze typu O/V bez mechanické homogenizace.

Vynález se týká emulzních kosmetických přípravků obsahujících komplex anionaktivních glycerofosfolipidů a ve vodě rozpustných polysacharidů, který se tvoří reakcí obou složek na fázovém rozhraní vodné a olejové fáze.

Emulzní přípravky s biologicky aktivními složkami jsou dnes na trhu nejrozšířenějším druhem kosmetických krémů a letionů. Mezi bioaktivní přísady se obecně řadí všechny látky, u kterých lze alespoň předpokládat, že jsou do jisté míry schopny příznivě ovlivňovat fyziologické pochody v kůži, přispívat k regeneraci membrán buněk kůže a zpomalovat jejich stárnutí. Jsou to různé živiny jako tuky, bílkoviny a jejich hydrolyzáty, příp. i sacharidy, dále tzv. hydratační přísady, např. glycerol, propylen glykol, kyselina mléčná a její soli a estery, kyselina hyalurová aj., a v neposlední řadě velký počet farmaceutických preparátů, mimo jiné vitamíny a hormony. Existuje celá řada farmak, kterým se sugestivně přisuzují stejné biologicky aktivní účinky při exogenních aplikacích na kůži jako při aplikacích intravenosních a intramuskulárních, případně při orálním podání. Většina těchto látek je však v kosmetických výrobcích téměř neúčinná, neb jejich účinek nelze objektivně prokázat. Mezi významné biologicky aktivní látky v kosmetických výrobcích se počítají fosfolipidy, které jsou přirozenou součástí hydratačního faktoru kůže a jako strukturální složky buněčných membrán zajišťují propustnost kůže pro kyslík, a usnadňují tak jejich dýchání. Při exogenních aplikacích fosfolipidů je hlavním problémem zajištění jejich resorpce a transportu do buněčných membrán kožních buněk. Běžné typy fosfolipidů, ať již glycerofosfolipidy, např. fosfatidylcholin a fosfatidylethanolamin, tak i sfingofosfolipidy, jako je sfingomyelin, jsou látky silně hydrofobní, vytvářející ve vodě nebo ve vodných roztocích jiných složek objemné mezofáze, které po aplikaci kosmetických přípravků zůstanou na povrchu kůže, kde zpomalují penetraci molekul vody z hlubších vrstev kůže, jejich pronikání do spodních vrstev kůže je však nepatrná. Podstatně lepší resorpce se dosahuje při jejich aplikaci ve formě liposomů, ve kterých fosfolipidy, většinou fosfatidylcholin a fosfatidové kyseliny - jsou hlavní strukturální složkou liposomových dvojvrstev. Příprava koncentrovaných liposomových přípravků v průmyslovém měřítku je značně složitá a nákladná a účinnost preparátů, které jsou v poslední době uváděny na trh, neodpovídá jejich vysoké ceně.

Kosmetické přípravky se lépe resorbovatelnými fosfolipidy podle našeho vynálezu obsahují komplex vytvořený z 0,2 až 6 hmotnostních dílů anionaktivních glycerofosfolipidů a 0,5 až 10 hmotnostních dílů ve vodě rozpustných polysacharidů. Jako anionaktivní fosfolipidy lze použít přírodní i syntetické glycerofosfolipidy nesoucí amoniový, alkanolaminový, sodný, draselný, hořečnatý nebo vápenatý kationt. Jsou to např. soli kyseliny fosfatidové, bis(diaacylglycerol)-fosforečné, fosfatidylglycerolu, difosfatidylglycerolu a jejich lysoderiváty. Tyto fosfolipidy lze získat známými izolačními postupy z přírodních materiálů nebo synteticky, pro průmyslovou výrobu se hodí zejména soli fosfatidových a bis(diaacylglycerol)fosforečných kyselin, které se připravují fosforylací směsí parciálních acylglycerolů mastných kyselin, např. postupem podle čs. autorského osvědčení č. 173 220 a čs. autorského osvědčení č. 203 421. Jako polysacharidy se hodí ve vodě rozpustné produkty částečné hydrolýzy škrobu anorganickými kyselinami a enzymy, např. amyloextrin, maltodextriny a polymerní polysacharid dextran, který je produktem extracelulární dextranazáhy.

Přípravky podle našeho vynálezu mohou dále obsahovat běžné složky kosmetických krémů a emulzí, jako jsou např. minerální, rostlinné nebo živočišné oleje, parciální acylglyceroly, mastné i lanolinové alkoholy, minerální i přírodní vosky, estery mastných kyselin s alifatickými alkoholy, mastné kyseliny a jejich soli, steroly, různé typy povrchově aktivních látek, proteiny, peptidy, aminokyseliny, hydratační přípravky, solubilizační přísady, konzervační látky, vonné látky, rostlinné extrakty, vitamíny, barviva, voda a mnohé jiné.

Způsob přípravy kosmetických produktů s obsahem komplexů anionaktivních glycerofosfolipidů a ve vodě rozpustných polysacharidů se principiálně neliší od běžných postu-

pů výroby kosmetických emulzí. Fosfolipidová složka se rozpouští v olejové fázi, sacharidová ve vodné fázi, obě se pak zahřejí na 60 až 85 °C a vodná fáze se přidává k fázi olejové. Při styku obou fází se na fázovém rozhraní tvoří in situ velmi účinný bioaktivní emulgátor - komplex anionaktivního glycerofosfolipidu s polysacharidem - který umožní vytvoření velmi jemné disperze typu olej ve vodě (O/V), která po ochlazení na 50 až 20 °C je stabilní i bez následné mechanické homogenizace. Lze tedy říci, že po vytvoření stabilní emulze není zapotřebí výrobní jednotku vybavovat nákladnými emulzními a homogenizačními systémy. Objemnost molekul takto vzniklých povrchově aktivních komplexů a přítomnost velkého počtu polárních skupin schopných vzájemné interakce i interakcí s molekulami vody zaručuje vznik gélových struktur, které jsou jednou z hlavních podmínek stability vzniklých emulzí. Hydrofilizace molekul fosfolipidů jejich vazbou na sacharidy usnadňuje jejich snazší penetraci k membránám kožních buněk a k jejich případné regeneraci.

Komplexní sloučeniny anionaktivních glycerolfosfolipidů a ve vodě rozpustných sacharidů, vznikající in situ lze využít pro přípravu všech typů kosmetických emulzních výrobků. Níže uvedené příklady znázorňují, nikterak však neomezují principiální využití vynálezu.

Příklad 1

V nádobě z nerezavějící oceli vybavené vyhřívacím pláštěm a míchadlem bylo smícháno 3 kg palmitylalkoholu, 1 kg monoacylglycerolu získaného z hydrogenovaného loje /jedové číslo 2/, 1 kg středně viskózního silikonového oleje, 2 kg isopropylmyristátu a 0,2 kg difosfatidylglycerolu, získaného izolací z hovězích srdcí. Směs byla zhomogenizována zahřátím na 65 °C.

V jiné nerezové nádobě byla mezitím připravena vodná fáze smícháním 4 kg propylen-glykolu, 0,5 kg mikrobiálního dextranu, 0,2 kg citranu sodného, 0,1 kg kyseliny sorbové a 87,7 kg vody. Po zahřátí na 70 °C byla vodná fáze během 5 min vlita do míchané olejové fáze a po 5 min míchání byla ochlazená na 45 °C a přidáno 0,3 kg vonné kompozice. Vzniklý lotion byl plněn při 30 až 35 °C. Výrobek byl při 20 °C polotekutý, stabilní při skladování, na kůži se velmi rychle vstřebával a proti placebo zřetelně zvyšoval obsah vody v povrchových vrstvách kůže.

Příklad 2

Postupem podle příkladu 1 byla připravena olejová fáze smícháním 7 kg středně viskózního parafinového oleje, 1 kg silikonového oleje, 5 kg monoacylglycerolu kyseliny stearové a palmitové (2 : 1), 1,5 kg etoxylovaného lanolinu (s 6 E.O jednotkami), 2 kg kyseliny stearové a 4 kg amonné soli fosfatidových a bis(diacylglycerol)fosforečných kyselin připravených fosforylací diacylglycerolu ze slunečnicového oleje. Směs byla před mícháním s vodnou fází zahřáta na 75 °C.

Vodná fáze byla připravena z 3 kg glycerolu, 8 kg amyloextrinu, z 0,6 kg triethanolaminu, 0,1 kg methylparabenu, 0,1 kg propylparabenu, 0,03 kg Bronopolu, 2-brom-2-nitro-1,3-propandiol, 1 kg ethyllaktátu a z 65,3 kg vody. Po zahřátí na 70 °C byla vodná fáze postupně emulgována v olejové fázi a po ochlazení na 50 °C bylo přidáno 0,37 kg parfému. Směs byla plněna při 35 °C do kelímků. Stabilní emulzní krém se během několika málo minut dobře vstřebával a po několika denním používání prokazatelně zvyšoval ochrannou funkci kožní bariéry, což se projevilo i zřetelně zvýšením elasticity kůže.

Příklad 3

Olejová fáze byla připravena smícháním 10 kg středně viskózního parafinového oleje, 3 kg kalendulového oleje, 4 kg tuhého parafinu, 1,2 kg včelího vosku, 0,5 kg monoacylglycerolu stearové kyseliny, 1 kg kyseliny stearové, 2 kg isopropylmyristátu, 3 kg diethylhexylethylhexanoátu, 0,2 kg stearanu hlinitého, 0,1 kg stearanu zinečnatého a 2 kg triethanolaminové soli fosfatidových, lysofosfatidových a bis(diacylglycerol)fosforedných kyselin, připravených fosforylací diacylglycerolu, částečně hydrogenovaného řepkového oleje (jedové číslo 70) s nízkým obsahem kyseliny erukové. Směs byla homogenizována zahřátím na 80 °C.

Vodná fáze byla získána rozpuštěním 0,6 kg triethanolaminu, 2,8 kg aduktu 6 mol. ethylenoxidu na mol. kyseliny stearové, 3,2 kg maltodextrinu s průměrným obsahem 30 glukosových jednotek v polysacharidovém řetězci, 0,2 kg kyseliny sorbové a 0,05 kg Bronopolu v 64,65 kg vody. Vodná fáze teploty 75 °C byla během 5 min přimíchána k olejové fázi a po 10 min míchání byla ochlazená na 45 °C, kdy bylo přidáno 1 kg ethanolového extraktu z Angeliky a 0,3 kg pargému. Získaná velmi jemná a lesklá polotekutá emulze byla při 35 až 40 °C plněna do kelímků. Stabilní krém s nízkou viskozitou se velmi dobře roztíral na kůži a relativně rychle se vstřebával. Biologické účinky měl srovnatelné s emulzním krémem podle příkladu 2.

Příklad 4

Kosmetický krém byl připraven postupem podle příkladu 3 jen s tím rozdílem, že ve vodné fázi byl maltodextrin nahrazen propylenglykolem. Při ochlazování na 45 °C vznikla hrubší emulze, která po poklesu teploty na 20 °C a 10 hod. stání vylučovala kapénky olejové fáze. Kosmetické výrobky běžně obsahují suroviny využitelné mikroorganismy. Tato okolnost je důvodem, že kosmetické výrobky obsahují i látky potlačující růst mikroorganismů. Účinnost těchto složek je třeba vždy případ od případu zkoušet. Přípravky podle uvedených příkladů byly proto hodnoceny z hlediska účinnosti navrženého konzervačního systému tak, jak je obvyklé u kosmetických výrobků. Jako testovací mikroorganismy byly použity *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*. Ve vzorcích nebylo zjištěno přežívání ani pomnožování testovacích mikrobů. Při mikrobiologickém hodnocení vzorů podle příkladů 1, 2 a 3 uložených 15 měsíci nebyly zaznamenány změny.

U přípravků podle uvedených příkladů byla hodnocena kožní tolerance na skupině 25 zdravých dobrovolníků po dobu 21 dní při aplikaci 2 x denně. Během této doby ani v následném epikutánním testu nebyla zaznamenána reakce svědčící o intoleranci zkoušených přípravků.

Pro vyšetření účinnosti přípravků podle uvedených příkladů bylo využito zkušenosti našich pracovišť zhodnocením kosmetických výrobků. Z metodického hlediska bylo použito stanovení vody v kožním povrchu kolorimetriky a psychometriky, stanovení kožního tlaku. U pokožky suché u 12-ti osob byl po aplikaci přípravku podle příkladů 1, 2 a 3 zvýšen obsah vody o 35 až 80 % a tato hodnota se prakticky neměnila po dobu 7 hodin. Dále byl porovnáván stav povrchových vrstev kůže 16-ti osob vystavené účinku roztoků tenzidů s následnou aplikací přípravků podle příkladů 1, 2 a 3. Zatímco bez použití přípravků trvá normalizace sledovaných vlastností 1 až 3 hodiny (a častým opakováním negativního vlivu se prodlužuje), po aplikaci přípravku dochází k normalizaci prakticky ihned (tj. po době nutné k resorpci přípravků) s trváním po celou dobu měření - 7 hodin. Přípravek podle příkladu 8. 4 v obou hodnoceních vykázal rovněž příznivé změny, avšak bylo dosaženo asi 50 % hodnot přípravků podle příkladů 1, 2 a 3.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Kosmetické emulzní přípravky s bioaktivní složkou, vyznačující se tím, že obsahují komplex, vytvořený z 0,2 až 6 hmotnostních dílů anionaktivních fosfolipidů a 0,5 až 10 hmotnostních dílů ve vodě rozpustných polysacharidů.
2. Kosmetické emulzní přípravky podle bodu 1, vyznačující se tím, že anionaktivními fosfolipidy jsou anionaktivní přírodní nebo syntetické glycerofosfolipidy, nesoucí amoniový, alkanolaminový, sodný, draselný, vápenatý nebo hořečnatý kationt, jako jsou např. soli kyseliny fosfatidové, bis(diacylglycerol)fosforečné, fosfatilglycerolu a difosfatidylglycerolu.
3. Kosmetické emulzní přípravky podle bodu 1, vyznačující se tím, že polysacharidy jsou amyloextriny, maltodextriny a mikrobiální dextrany.
4. Kosmetické emulzní přípravky podle bodu 1, vyznačující se tím, že bioaktivní složka se tvoří na fázovém rozhraní vodné fáze, obsahující ve vodě rozpustný polysacharid a olejové fáze, obsahující anionaktivní fosfolipid.