

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148012 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **1342/76**

(51) Int.Cl.⁴: **A 61 K 7/48**

(22) Indleveringsdag: **26 mar 1976**

(41) Alm. tilgængelig: **27 sep 1976**

(44) Fremlagt: **04 feb 1985**

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: **26 mar 1975 FR 75/09438**

(71) Ansøger: ***LABORATOIRES CASENNE; 75015 — Paris, FR.**

(72) Opfinder: **Bernard *Hercelin; FR, Jean-Francois *Hamon; FR.**

(74) Fuldmægtig: **Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.**

(54) **Kosmetisk produkt til påføring på huden**

DK 148012 B

Opfindelsen angår et hidtil ukendt kosmetisk produkt til påføring på huden.

Det vides, at hudens overflade er dækket af et vist antal bakterier. Disse bakterier og navnlig *Corynebacterium acnes* udskiller lipaser, som virker på den hudtalg og de tilstedeværende triglycerider, som er i kontakt med huden, under frigørelse af fede syrer. Disse er delvis ansvarlige for et vist antal æstetiske hudreaktioner såsom rødme og mere eller mindre fremtrædende udslæt i ansigtet, den øverste del af brystkassen eller på ryggen.

Stoffer af enhver art, som udøver en inhiberende virkning på den lipase, som udskilles af *Corynebacterium acnes*, kan således - hvis de tåles af huden - med fordel benyttes i kosmetikken til undgåelse af de nævnte ulemper.

Det har nu vist sig, at oleylacetat, hvilket produkt er be-

skrevet i 1914 (Helferich og Schäfer, B. 57, 1914), har inhiberende egenskaber over for den lipase, som udskilles af *Corynebacterium acnes*.

Gennem den foreliggende opfindelse anvises der hidtil ukendte kosmetiske produkter, som er ejendommelige ved, at de indeholder oleylacetat.

Fra tysk offentliggørelsesskrift 2.243.881 kendes kosmetiske produkter, der indeholder estere af lavmolekylære carboxylsyrer og højere fedtalkoholer, men der er dog intet eksempel angivet på et sådant produkt. Da desuden et vist antal estere af lavmolekylære carboxylsyrer og højere fedtsyrer ikke besidder nogen inhiberende virkning over for de lipaser, som udskilles af *Corynebacterium acnes*, synes beslægtede produkter ikke at kunne opfylde de samme funktioner som oleylacetat. Dette stofs antilipaseaktivitet er nærmere beskrevet nedenfor i den eksperimentelle del.

De andre bestanddele i produktet kan være enhver basis, som egner sig til udvortes anbringelse på huden, og som benyttes generelt eller specielt til dette formål.

Blandt produkter til kosmetisk brug ifølge opfindelsen skal især nævnes sådanne, der indeholder 0,1-50% oleylacetat.

Blandt disse produkter skal især nævnes sådanne, som indeholder 3-30% oleylacetat.

På grund af deres meget interessante antilipaseegenskaber, som er illustreret nedenfor i den eksperimentelle del, kan produkterne ifølge opfindelsen med fordel benyttes til navnlig lokal påføring til vedligeholdelse af huden. Disse påføringer kan f.eks. ske morgen og aften.

Produkterne kan være faste, flydende eller gasformede og foreligge i de former, som gængs benyttes i kosmetologien, f.eks. pomade, creme, geler, sæber, lotioner, mælk samt olier til bad, masker eller aerosoler.

Blandt de foretrukne produkter ifølge opfindelsen skal især nævnes de produkter, der foreligger som pomade, creme, gel, lotion, badeolier eller aerosol.

De kosmetiske produkter ifølge opfindelsen kan fremstilles efter gængse metoder. Oleylacetat kan inkorporeres i de baser, som normalt benyttes i disse kosmetiske produkter, såsom navnlig poly-

ethylenglycoler, voks, fedtstoffer, stearinsyrederivater, alkoholer såsom stearylalkohol og ketostearylalkohol, vegetabiliske olier såsom mandelolie og ricinusolie, mineralolier, fugtemidler, fortykkelsesmidler, konserveringsmidler, parfumer, farvestoffer og andre kendte baser.

Eksempler på sådanne produkter er angivet nedenfor i den eksperimentelle del.

Oleylacetat, som indgår i de kosmetiske produkter ifølge opfindelsen, kan fremstilles som følger:

I en reaktor udrustet med vandseparator indfører man successivt 804 g oleylalkohol, 270 g eddikesyre, 500 ml benzen og 8 g p-toluensulfonsyre. Man opvarmer til tilbagesvaling i 6 timer, fraskiller ca. 70 ml vand, afdamper under vakuum benzenet og overskuddet af eddikesyre. Man optager produktet i 1 liter ether, vasker med vand og derefter med en mættet natriumbicarbonatopløsning og endelig med vand. Man tørrer over magnesiumsulfat, behandler med aktivkul og destillerer under vakuum. Der fås 720 g oleylacetat i form af en næsten farveløs olie med kp. $180^{\circ}\text{C}/1,5 \text{ mm Hg}$.

Nedenstående eksempler illustrerer produktet ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

Pomade til hudens vedligeholdelse.

Ved simpel blanding af bestanddelene fremstiller man en pomade efter følgende recept:

- oleylacetat	5 g
- ketostearylalkohol	30 g
- højviskos paraffinolie	35 g
- hvid vaseline (farmakopé)	ad 100 g

Eksempel 2.

Pomade til hudens vedligeholdelse.

Ved simpel blanding af bestanddelene fremstiller man en pomade efter følgende recept:

- oleylacetat	20 g
- ketostearylalkohol	30 g
- højviskos paraffinolie	35 g
- hvid vaseline (farmakopé)	ad 100 g

Eksempel 3.Pomade til hudens vedligeholdelse.

Ved simpel blanding af bestanddelene fremstiller man en pomade efter følgende recept:

- oleylacetat	10	g
- glycerinmonostearat	11	g
- polyglycolether af fede mættede alkoholer	3	g
- di-tert.-butylhydroxytoluen	0,03	g
- triglycerid af fede mættede alkoholer (C ₁₆ -C ₁₈)	ad 100	g

Eksempel 4.Creme til hudens vedligeholdelse.

Man fremstiller en creme efter følgende recept:

- oleylacetat	3	g
- ketostearylalkohol	9	g
- natriumketostearylalkoholsulfat	12	g
- 2-octyldodecanol	15	g
- mandelolie	6	g
- vand	ad 100	g

Man blander successivt oleylacetat, ketostearylalkohol, natriumketostearylalkoholsulfat, 2-octyldodecanol og mandelolie, opvarmer den således opnåede blanding til ca. 70°C og holder fedtfasen i vand, som i forvejen er opvarmet til ca. 70°C. Man omrører energisk til emulsionsdannelse.

Eksempel 5.Gelé til hudens vedligeholdelse.

Man fremstiller en gelé efter følgende recept:

- oleylacetat	2	g
- 96%'s ethanol	40	g
- polyglycolether af fede mættede alkoholer	3	g
- Carbopol 940 (carboxyvinylpolymer)	3	g
- triethanolamin	2,5	g
- vand	ad 100	g

Man blander carboxyvinylpolymer med vand, tilsætter triethanolamin og derefter under omrøring oleylacetat, ethanol og polyglycolether af fede mættede alkoholer. Man omrører indtil opnåelse af en homogen gelé.

Eksempel 6.Lotion til hudens vedligeholdelse.

Man fremstiller en lotion efter følgende recept:

- oleylacetat	20	g
- ethanol	60	g
- Carbopol 940 (carboxyvinylpolymer)	0,3	g
- ethanolamin	0,25	g
- sorbitantrioleat	3	g
- vand	ad 100	g

Lotionen fås ved blanding af de forskellige bestanddele.

Eksempel 7.Badeolie til hudens vedligeholdelse.

Man fremstiller en badeolie efter følgende recept:

- oleylacetat	30	g
- glycerolmonooleat	35	g
- 1,2-propylenglycol	5	g
- 2-octyldodecanol	30	g

Olien fås ved blanding af de forskellige bestanddele.

Eksempel 8.Aerosol til hudens vedligeholdelse.

Man fremstiller en aerosol efter recepten:

- oleylacetat	20	g
- trichlormonofluormethan	ad 100	g

Undersøgelse af antilipaseaktivitet (in vitro).

Man lader inkubere i emulsion ved 37°C (pH-værdi 9,00 til 7,50) 10 ml substrat (olivenolie) i nærværelse af en lipaseekstrakt bestående af 1 ml af en opløsning på 30 mg/ml af en lipasefraktion af den overliggende del af en kultur af *Corynebacterium acnes* (ATCC 11 828) opnået ved udsaltning med 2,4 M ammoniumsulfatopløsning ved en pH-værdi på 6,5.

Enzymaktivitetens kinetik (frigørelse af fedtsyre) registreres i en pH-måler, som registrerer variationerne i pH-værdien i afhængighed af tiden.

Den gennemsnitlige begyndelseslipaseaktivitet $\overline{AL}_0$ fås ved hjælp af den gennemsnitlige hældning af kurven (millimol frigjorte fede syrer i afhængighed af tiden) = $f(\text{tid})$ i løbet af de første 3 minutter, som følger efter tilbagevenden til begyndelses-pH-værdien (flere forsøg). - Som angivet ovenfor frigør lipasen fedtsyrer, og pH-værdien falder følgelig. Den benyttede pH-stat frigør i milieuet en base (natriumhydroxid), som fører pH-værdien tilbage til den oprindelige værdi. Ud fra den fornødne mængde base til neutralisation af de frigjorte fedtsyrer måler man den enzymatiske aktivitet.

Den samme operation gentages flere gange i nærværelse af x mg inhibitor for lipasen fra *Corynebacterium acnes*, altså oleylacetat, under identiske betingelser. Der fås en ny lipaseaktivitet $\overline{AL}$.

Forskellen $\overline{AL}_0 - \overline{AL}$, henført til 1 g produkt, giver den gennemsnitlige inhiberende aktivitet af det undersøgte produkt i enzyminhiberingsenheder pr. gram.

Under forsøgsbetingelserne har oleylacetat en gennemsnitlig inhiberingsaktivitet på 1,12 enzyminhiberingsenheder pr. gram. Dette tal viser, at oleylacetat udøver en betydelig inhiberingsaktivitet.

Oleylacetat har således en betydelig antilipaseaktivitet.

P a t e n t k r a v .

1. Kosmetisk produkt til påføring på huden, k e n d e -
t e g n e t ved, at det indeholder oleylacetat.
2. Kosmetisk produkt ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at det indeholder 0,1-50% oleylacetat.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrift nr. 2243281
FR patent nr. 1600327.