

3821/94

30098

**Akne elleni hatású készítmény a bőr felületi és mély rétegeinek egyidejű kezelésére, és a készítmény alkalmazása  
L'OREAL, Párizs, Franciaország**

A bejelentés napja: 1994. 12. 29.

Elsőbbsége: 1993. 12. 30. (93-15865)

Franciaország

**KIVONAT**

A találmány tárgya a bőr - beleértve a fejbőrt is - hiányosságainak vagy bőrpanaszoknak a kozmetikai vagy bőrgyógyászati kezelésére alkalmazható készítmény. Közelebbről, a találmány akne ellen ható, legalább egy hatóanyagot tartalmazó készítmények olyan típusára vonatkozik, ahol a hatóanyagot legalább két, különböző kategóriába tartozó lipid-vezikulumok szállítják.

A találmány szerinti készítmény jellemző vonása, hogy lipid-vezikulumok egy első diszperziójából - amely vezikulumok a bőr mély rétegeibe hatolni képesek, s amelyek hatóanyagként legalább egy, antimikrobiális, gyulladáscsökkentő, túlzott faggyútermelés elleni hatóanyagot, antibiotikumot, retinolt vagy származékait tartalmazzák ezen mély rétegek kezelésére - valamint lipid-vezikulumok egy második diszperziójából áll, amely vezikulumok a bőr felületi rétegeibe képesek behatolni, s amelyek hatóanyagként legalább egy keratolitikus hatású anyagot, védő hatású anyagot, hidratálószeret vagy antioxidánst tartalmaznak e felületi rétegek kezelésére.

A vezikulumok megkülönböztetése annak alapján történik, hogy az ASL-jelű [kémiaailag N-(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)-N,N-dimetil-N-(hidroxi-etil)-ammónium-jodid] szarurétg irányában végbemenő diffúzióját a D állandó milyen értékével teszik lehetővé. A találmányban alkalmazott lipid-vezikulumok egyik típusa a hatóanyag bőr felületi rétegeibe végbemenő diffúzióját kisebb értékkel, a vezikulumok második típusa a bőr mély rétegeibe végbemenő diffúzióját nagyobb értékkel biztosítja. Így a kétféle vezikulumok diszperziói lehetővé teszik a bőr felületi és mélyebb rétegeinek egyidejű kezelését. Ez egyes esetekben a hatóanyagok szinergetikus, illetve komplementér hatását jelenti.

Képviselő:

3821/94

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

A

**Akne elleni hatású készítmény a bőr felületi és mély rétegeinek egyidejű kezelésére, és a készítmény alkalmazása**  
**L'OREAL, Párizs, Franciaország**

**Feltalálók:**

FANCHON Chantal,

Párizs

RIBIER Alain,

Párizs

SIMONNET Jean-Thierry,

Párizs

SEGOT Evelyne,

Nofent Sur Marne

Franciaország

A bejelentés napja:

1994. 12. 29.

Elsőbbsége:

1993. 12. 30. (93-15865)

Franciaország

80805-8280-SZŐ/KmO

A találmány tárgya a bőr, valamint a fejbőr hiányosságainak vagy bőrpanaszoknak kozmetikai vagy bőrgyógyászati kezelésére alkalmazható készítmény. Közelebbről, a találmány akne ellen ható, legalább egy hatóanyagot tartalmazó készítmények olyan típusára vonatkozik, ahol a hatóanyagot legalább két, különböző kategóriába tartozó lipid-vezikulumok szállítják.

A találmány tárgya továbbá e készítmény alkalmazása a bőr akne elleni kezelésére, valamint eljárás a bőr akne elleni kezelésére.

Az akne egyike azon betegségeknek, amelyek általában - különböző mértékben - a 15 és 30 éves kor közötti populációt érintik. Az akne lényegében annak tulajdonítható, hogy a serdülő korban az androgének - így például a tesztoszteron - fokozott mértékben termelődnek, s ez a faggyúmirigyek faggyútermelésének a fokozódásához vezet. Ezzel egyidőben megfigyelhető a tüszővezeték túlzott keratinizálódása (elszarusodása), s ez a szőrtüsző-faggyúmirigyben olyan környezetet teremt, amely baktériumflóra számára tápanyagokban dús, és különösen a difteroid anaerob csírák - így a *Propionibacteria* (*acnes*, *granulosum*, *avidum*) - szaporodását, s ennek következményeként a bőr gyulladását elősegíti.

Az akne kezelésére általánosan alkalmazott hatóanyagok keratolitikus (szaruoldó) szerek, így a szalicilsav és annak származékai - amelyek alkalmazásának célja az elhalt, illetve túlzottan elszarusodott bőr eltávolítása - valamint antibakteriális hatóanyagok.

Számos példa ismert a bőr kezelését célzó, olyan kozmetikai vagy bőrgyógyászati készítményekre, amelyek egy vagy több, a bőr kezelésére alkalmas hatóanyagot tartalmaznak, s ezek a hatóanyagok lipid-szferulákba (gömbszemcsékbe) vagy vezikulumokba (hólyagrészecskékbe) kapszulázottan (betokoltan) vannak jelen. A lipid-szferulákat vagy vezikulumokat liposzómáknak is nevezik.

Lipid-szferulák (gömbszemcsék) vagy lipid-vezikulumok (lipid-hólyagrészecskék) fogalmán olyan szemcséket értünk, amelyek egy vagy több, koncentrikus lemezből (lamellából) álló membránból épülnek fel; s ezek a lamellák vizes fázist kapszulázó (betokoló) amfifil lipidek egy vagy több, bimolekuláris rétegét tartalmazzák. A vizes fázis vízben oldható hatóanyagokat, míg az amfifil lipidek bimolekuláris rétegei lipofil hatóanyagokat tartalmazhatnak.

E szferulák átlagos átmérője általában 10 nm és 5000 nm között van.

Számos, e tárgykörrel foglalkozó, publikált dokumentum közül említésre méltó a 2 408 387 számú francia póttanúsítvány, amely legalább egy hatóanyagot kapszulázó (betokoló), ionos vagy nemionos lipid szferulák vizes diszperzióira alapozott készítményt közöl. Pontosabban, ez a dokumentum különböző hatóanyagokat tartalmazó, legalább két kategóriájú szferulák diszperzióit tartalmazó készítményeket ismertet kevert rendszer, azaz olyan rendszer céljára, ahol egy első kategóriájú hatóanyagot tartalmazó szferulák első diszperzióját kombinálják egy második kategóriájú hatóanyagot tartalmazó szferulák második diszperziójával, s így lehetővé válik a ha-

tóanyagok két kategóriájának egyidejű hatása a kezelés időpontjában, továbbá egy olyan szinergetikus hatás elérése, amely nem jönne létre akkor, ha a két kategóriába tartozó hatóanyag egymást követően, külön-külön fejtené ki hatását.

Olyan kozmetikai és/vagy bőrgyógyászati, akne elleni hatású készítményeket fejlesztettünk ki, amelyek lehetővé teszi két különböző hatóanyag egyidejű hatását, továbbá ezeknek a hatóanyagoknak a hatásának a bőr különböző területein: azaz a bőr felületi rétegein és mély rétegeiben. Ennek útján e készítmények hatékonysága, valamint az akne elleni alkalmazott hatóanyagok egymást kiegészítő (komplementér) vagy szinergetikus hatása nagyon kifejezett formában fokozódik.

Kidolgoztunk továbbá olyan kozmetikai vagy bőrgyógyászati, akne elleni hatású készítményeket, amelyek révén lehetővé válik a hatóanyagok hatásának kifejlődése egyidejűleg a bőr felületi rétegein és mély rétegeiben, és ez lehetővé teszi annak a betegségnek teljesebb, tehát hatásosabb kezelését, amelyben a paciens szenved.

Az akne típusú bőrbetegségek egyrészt a bőr felületi rétegeinek megtámadásával, másrészt a felhám és irha mélyebben fekvő rétegeinek ezzel kapcsolatos károsodásával járnak.

Jól ismert, hogy a bőr felületi rétegekből - így a stratum corneumból (szarurétegből) - valamint mélyebb rétegekből, az élő felhám- és irharétegből áll. Mindeddig azonban nem volt ismeretes egy hatóanyag specifikus eljuttatása a bőr felületi rétegeibe és ezzel egyidőben ugyanennek a hatóanyagnak

vagy egy másik hatóanyagnak az eljuttatása a bőr mély rétegeibe.

A találmány tárgya készítmény a bőr felületi rétegeinek és mély rétegeinek egyidejű akne elleni kezelésére. E készítmény jellemző vonása, hogy lipid-vezikulumok egy első diszperziójából - amely vezikulumok a bőr mély rétegeibe hatolni képesek, s amelyek hatóanyagként legalább egy, antimikrobiális, antiszeptikus, gyulladáscsökkentő, túlzott faggyútermelés elleni hatóanyagot, antibiotikumot, retinolt (A vitamint) és annak származékait tartalmazzák ezen mély rétegek kezelésére - valamint lipid-vezikulumok egy második diszperziójából áll, amely vezikulumok a bőr felületi rétegeibe hatolni képesek, s amelyek hatóanyagként legalább egy keratolitikus hatóanyagot, védő hatású anyagot, hidratálószer vagy antioxidánst tartalmaznak e felületi rétegek kezelésére.

A találmány egyik különleges megvalósítása szerint a vezikulumok első és második diszperziójában lévő hatóanyag(ok) azonos(ak).

Olyan módszert alkalmaztunk a vezikulumok osztályozására, amely a szakmai gyakorlattal rendelkező egyén számára lehetővé teszi egyrészt olyan lipid-vezikulumok könnyű megválasztását, amelyek képesek a hatóanyag szállítására a bőr mély rétegeibe: ezek "mélységi hatású vezikulumok" néven ismertek; valamint olyan lipid-vezikulumok kiválasztását, amelyek a hatóanyagnak a bőr felületi rétegeibe juttatására képesek: ezek "felületi hatású vezikulumok" néven ismertek.

Ezt az osztályozást egy, a vezikulumokba bevitt szonda "D" diffúziós állandójára alapozzuk. E szonda az (I) képletű ASL [kémiaailag N-(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)-N,N-dimetil-N-(hidroxi-etil)-ammónium-jodid].

Olyan vezikulumok, amelyek esetében a szonda stratum corneumba (szarurétegbe) irányuló diffúziójának D állandója  $1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  értéknél nagyobb, képesek a bőr mély rétegeibe hatolni. Olyan vezikulumok, amelyek esetében a szonda szarurétegbe irányuló diffúziójának D állandója  $1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  értéknél kisebb, képesek a hatóanyagnak a bőr felületi rétegeibe juttatására.

Az első kategóriába tartozó vezikulumok - az úgynevezett mélységi hatású vezikulumok - szobahőmérsékleten (körülbelül 20 °C-on) általában folyadékállapotban vannak; míg a második kategóriába tartozó vezikulumok, az úgynevezett felületi hatású vezikulumok szobahőmérsékleten általában gélállapotúak. A vezikulumok állapotát úgy ismerhetjük meg, hogy a vezikulum membránját alkotó fő lipid folyadékállapotból lamelláris gélállapotba irányuló átmenetének az átmeneti hőmérsékletét differenciális termoanalízissel (DTA) meghatározzuk.

E vezikulumok más paraméterei azon képességükkel kapcsolatosak, hogy a hatóanyagot a bőr kisebb vagy nagyobb mélységébe juttatják. Ez különösen érvényes a kapszulázás mértékére.

Az ilyen típusú meghatározás általánosan alkalmazott jelzőanyaga a glükóz [részletesebben lásd: "Liposzómák:

gyakorlati megközelítés" (angolul), R. R. C. New IRL Press 125-136. old. (1990)].

A kapszulázás (betokolás) mértékét a vezikulumokban kapszulázott glükózoldat  $\mu$ -ben mért térfogatában fejezzük ki, a membránt alkotó lipidek mg-ban mért tömegegységéhez viszonyítva. A kapszulázás mértékét közvetlenül a szabad glükóz és kapszulázott glükóz elkülönítése után ( $T_0$  időpontban), valamint ezen elkülönítő lépés után 24 órával ( $T_{24óra}$  időpontban) állapítjuk meg.

Két ilyen egymást követő meghatározás különbsége mutatja a vezikulumok permeabilitását a kapszulázott glükózra vonatkozóan; erre, mint kapszulázási potenciálra is hivatkozhatunk.

Az első kategóriába tartozó vezikulumok (amelyek a hatóanyagot a bőr mély rétegeibe juttatják) kapszulázási potenciálja magas a kis méretű, vízben oldható molekulákkal szemben, amelyek célszerűen glükózzal modellezhetők; ez a kapszulázási potenciál legalább 24 órán át megmarad. A vezikulumok második kategóriája (amely a hatóanyagot a bőr felületi rétegeibe szállítja) a glükózt kapszulázott állapotában nem tartja fenn ugyanennyi ideig.

Az első kategóriába tartozó vezikulumokat (amelyek a hatóanyagot mélyre juttatják) alkotó fő lipidek legalább egy, lineáris és telített, 16 - 30 szénatomos alifás láncból épülnek fel; ilyenek a hidrogénezett foszfolipidek (növényekből vagy tojásból származnak), a telített, szintetikus foszfolipidek, például a dipalmitoil-foszfátidil-kolin, valamint molekulánként egy, két vagy három, alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-

-éterek vagy poliol-alkil-észterek. Ezek a lipidek mind önmagukban, mind keverékek formájában alkalmazhatók.

A második kategóriába tartozó vezikulumok (amelyek a hatóanyagot a felületre juttatják) fő lipidjeit főként az ionos lipidek csoportjából választjuk, amilyenek különösen a növényekből vagy tojásból származó, 16-30 szénatomos, telítetlen alifás láncokat tartalmazó foszfolipidek; valamint nemionos lipidek, így a molekulánként egy vagy több alifás láncot, ezek között legalább egy, 16 szénatomosnál rövidebb alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-éterek vagy poliol-alkil-észterek, így a lauril-poligliceril-6-ceto-aril-glikol-éter. Ezek részletes ismertetése megtalálható a L'Oréal cég által benyújtott 92-09603 számú francia szabadalmi bejelentésben.

Ismert módon lehetséges legalább egy adalékanyag beépítése a vezikulumok lipidmembránját alkotó lipidfázisba. Ezt az anyagot az alábbiak közül választjuk: szterinek [fitoszterinek, koleszterinek vagy poli(oxi-etilénezett) fitoszterinek]; hosszú szénláncú alkoholok, diolok és triolok (például fitántriol); hosszú szénláncú aminok és azok kvaterner ammóniumszármazékai; zsíralkoholok foszforsav-észterei és alkálifémsóik (nátrium- vagy káliumsóik), így a dicetil-foszfát, dicetil-foszfát-nátriumsó; alkil-szulfátok (például a nátrium-cetil-szulfát), koleszterin-szulfát vagy koleszterin-foszfát alkálifémsói; foszfatidsav-nátriumsó; lipoaminsavak és sóik, például a nátrium-acil-glutamátok.

Az első kategóriába tartozó (a hatóanyagot a bőr mély rétegeibe juttató) vezikulumok példáiként említhetjük az alábbi lipidekből (CTFA-nevek) kapott vezikulumokat:

- A/koleszterin/kazein-lipoaminosav, különösen 45/45/10 tömegarányban (ahol A jelentése trigliceril-cetil-éter, amelyet a Chimex cég Chimexane NL néven forgalmaz);

- B/koleszterin/dicetil-foszfát, különösen 60/35/5 tömegarányban (ahol B jelentése trigliceril-mono-, di- és tricetil-éter keveréke, amelyet a Chimex cég Chimexane NT néven forgalmaz),

- Span 40 (az ICI cég terméke; vagy szorbitán-palmitát)/koleszterin/nátrium-acil-glutamát (amelyet az Ajinomoto cég HS11 néven forgalmaz), különösen 47,5/47,5/5 tömegarányban;

- PEG 8-sztearát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát, különösen 47,5/47,5/5 tömegarányban, (ahol PEG 8-sztearát jelentése: 8 etilén-oxid-egységet tartalmazó polietilén-glikol sztearátja, amelyet az Unichema cég PEG 400 sztearát néven forgalmaz);

- PEG 8-sztearát/koleszterin/fitántriol/nátrium-acil-glutamát, különösen 47,5/20/27,5/5 tömegarányban;

- hidrogénezett lecitin/poli(oxi-etilénezett), 5-etilén-oxid-egységet tartalmazó fitoszterin, különösen 60/40 tömegarányban;

- 20 etilén-oxid-egységet tartalmazó, poli(oxi-etilénezett)-metil-glükóz-disztearát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát, főként 45/45/10 tömegarányban (a disztearátot például az Amerchol cég Glucam E 20 disztearát néven forgalmazza);

- A/koleszterin/dicetil-foszfát, különösen 47,5/47,5/5 tömegarányban;

- digliceril-disztearát (például a Nihon-cég Emalex DS G2 néven forgalmazott terméke)/ koleszterin/nátrium-acil-glutamát, 45/45/10 tömegarányban;

- szacharóz-mono- és disztearát (például a Grillo cég Grilloten PSE 141 G néven forgalmazott terméke)/koleszterin/nátrium-acil-glutamát, különösen 45/45/10 tömegarányban; valamint

tetragliceril-disztearát (például a Nikkol cég Tetraglyn 3S néven forgalmazott terméke)/koleszterin/nátrium-acil-glutamát, különösen 45/45/10 tömegarányban.

A második kategóriába tartozó vezikulumok (amelyek a hatóanyagot a bőr felületi rétegeibe juttatják) példáulként említhetjük az alábbi lipidekből előállított vezikulumokat:

- napraforgó-lecitin,

- Natipide II (szójalecitin/etanol/víz 60/20/20 tömegarányban, a Nattermann-cég terméke),

- C szójalecitin/koleszterin/propilénlikol 40/30/30 tömegarányban (a Nattermann-cég NAT 50 PG néven forgalmazott terméke),

- D/dimirisztin-foszfát, különösen 95/5 tömegarányban (ahol D jelentése lauril-poligliceril-6-ceto-aril-glikol-éter, amelyet a Chimex cég Chimexane NS néven forgalmaz).

Az alábbi I. táblázatban feltüntetjük néhány, a fenti lipidek felhasználásával előállított vezikulum esetére az ASL szaruré-

tegbe irányuló diffúziója  $D$  állandójának, valamint a felhám/irha rétegekbe irányuló diffúziója  $D$  állandójának az értékét; továbbá a glükóz kapszulázásának mértékét és a membránt alkotó fő lipid fázisátmeneti hőmérsékletét. A diffúziós állandót a készítmény összes tömegére vonatkoztatva 0,35 tömeg% kapszulázott ASL koncentráció mellett mértük.

I. táblázat

| Hivat-<br>ko-<br>zási | Lipidrendszer                                             | Arányok                          | Diffúziós állandó<br>$D \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ | Glükóz kapszulá-<br>zásának mértéke<br>$\mu\text{l}/\text{mg}$ | Fázisát-<br>meneti<br>hőmér-<br>séglet<br>$^{\circ}\text{C}$ |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| szám                  | 1. kategória = mélységi hatású                            | tömeg%<br>(mg)                   | Szaru-<br>rétegben                                                      | $T_0$                                                          | $T_{24h}$                                                    |
| 1.                    | A/koleszterin/kazein-<br>-lipoaminosav                    | 45/45/10<br>(67,5/67,5/15)       | 42                                                                      | 5                                                              | 7,5                                                          |
| 2.                    | B/koleszterin/dicetil-foszfát                             | 60/35/5<br>(90/52,5/7,5)         | 58                                                                      | 2                                                              | 11,1                                                         |
| 3.                    | Span<br>40/koleszterin/nátrium-acil-<br>-glutamát         | 47,5/47,5/5<br>(71,25/71,25/7,5) | 42                                                                      | 2                                                              | 13,8                                                         |
| 4.                    | PEG 8-<br>-sztearát/koleszterin/nátriu<br>m-acil-glutamát | 47,5/47,5/5<br>(71,25/71,25/7,5) | 42                                                                      | 2                                                              | 14,4                                                         |
|                       |                                                           |                                  |                                                                         |                                                                | 50                                                           |
|                       |                                                           |                                  |                                                                         |                                                                | 54                                                           |
|                       |                                                           |                                  |                                                                         |                                                                | 50                                                           |
|                       |                                                           |                                  |                                                                         |                                                                | 55                                                           |

| Hivat-<br>ko-<br>zási | Lipidrendszer                                                         | Arányok                               | Diffúziós állandó<br>$D \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ |                     | Glükóz kapszulá-<br>zásának mértéke<br>$\mu\text{l}/\text{mg}$ |           | Fázisát-<br>meneti<br>hőmér-<br>séglet<br>$^{\circ}\text{C}$ |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------|
| szám                  | 1. kategória = mélységi hatású                                        | tömeg%<br>(mg)                        | Szaru-<br>rétegben                                                      | Felhám/irhá-<br>ban | $T_0$                                                          | $T_{24h}$ |                                                              |
| 5.                    | PEG 8-<br>-sztearát/koleszterin/fitán-<br>triol/nátrium-acil-glutamát | 47,5/20/27,55<br>(71,25/30/41,25/7,5) | 8,3                                                                     | 2,5                 | 4,1                                                            | 3,0       | 55                                                           |
| 6.                    | Hidrogénezett<br>lecitin/poli(oxi-etilénezett)<br>fitosztearin        | 60/40<br>(90/60)                      | 8                                                                       | 2                   | 6,0                                                            | 4,8       | 80                                                           |
|                       | 2. kategória - felületen<br>ható                                      |                                       |                                                                         |                     |                                                                |           |                                                              |
| 7.                    | Napraforgó-lecitin                                                    | 100<br>(150)                          | 0,3                                                                     | 0,2                 | 1,6                                                            | 0         | <0                                                           |
| 8.                    | Natipide II<br>(szójalecitin/etanol/víz)                              | 20/16/64<br>(30/24/96)                | 0,4                                                                     | 0,2                 | 0,4                                                            | 0         | <0                                                           |

| Hivat-<br>ko-<br>zási | Lipidrendszer                                  | Arányok              | Diffúziós állandó<br>$D \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ | Glükóz kapszulá-<br>zásának mértéke<br>$\mu\text{l}/\text{mg}$ | Fázisát-<br>meneti<br>hőmér-<br>séglet<br>$^{\circ}\text{C}$ |
|-----------------------|------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| szám                  | 1. kategória = mélyseégi hatású                | tömeg%<br>(mg)       | Szaru-<br>rétegben                                                      | $T_0$                                                          | $T_{24h}$                                                    |
| 9.                    | C (szójalecitin/szteari-<br>nek(propilénlikol) | 60/20/20<br>90/30/30 | 0,25                                                                    | 0,1                                                            | 0                                                            |
| 10.                   | D/dimirisztin-foszfát                          | 95/5<br>(142,5/7,5)  | 0,3                                                                     | 0,2                                                            | 0                                                            |
|                       |                                                |                      |                                                                         | 1,8                                                            | <0                                                           |
|                       |                                                |                      |                                                                         | 2,0                                                            | 14                                                           |

A D diffúziós állandó mérését két módszer kombinálásával végezzük: egyrészt az ASL paramágneses szondát alkalmazzuk, egydimenziós és periódikus elektronparamágneses rezonancia (EPR) módszerével; másrészt EPR kinetikai leképezést végzünk. E két módszer leírása megtalálható a következő helyen: V. Gabrijelcic és munkatársai: "Liposzómák, mint hatóanyagok bőrbe szállító hordozóinak kiértékelése egydimenziós EPR leképezéssel" (angolul) [International J. of Pharmaceutics 62, 75-79 (1990)]; valamint V. Gabrijelcic és munkatársai: "Liposzómákba zárt molekulák bőrbe hatolásának mérése a nitroxid-redukció kinetikus leképezésével" (angolul) [Periodicum Biologorum 93, 245-246 (1991)].

A kapszulázás mértékét, valamint a fázisátmeneti hőmérséklet meghatározását a fentebb idézett R.R.C. New dokumentumban leírt módon végezzük.

Előnyösen a vezikulumok mindkét kategóriájában egyidejűleg több hatóanyagot alkalmazunk, amelyek funkciója azonos és/vagy bőrre, mind a felületen, mind a mélyebb rétegekben azonos típusú hatást fejt ki; így a felületi hatású és mélységi hatású hatóanyagok egymást kiegészítik (komplementérek).

A találmányban alkalmazott mélységi hatású és felületen ható anyagok a kozmetika vagy bőrgyógyászat területén általánosan alkalmazott hatóanyagok.

A mélységi hatóanyagokat különösen a retinol (A vitamin) és származékai - így a retinol-acetát, propionát vagy palmitát - valamint tretinoin és izotretinoin közül választjuk.

Antiszeptikus hatóanyagként például a triklozán, a hexamidin és sói, például a hexamidin-diizetionát, valamint a klórhexidin és sói, például a klórhexidin-diacetát vagy diglükonát, továbbá az azelainsav és sói, például acetátja említhetők.

Túlzott faggyútermelés elleni hatóanyagokként az oktopirox, valamint cinksók, így a cink-ciszteínát, továbbá a cink-oxid említhetők.

Antimikrobiális hatóanyagokként felhozhatjuk például a klindamicint és más, eritromicin típusú antibiotikumokat; ilyen hatóanyagok továbbá: az [N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)-ammónium]-[5-(n-dodekanoil)-szalicilát], röviden: DHADS; ketokonazol és egyéb gombaellenes hatóanyagok, például a klotrimazol.

A találmányban alkalmazható, nemszteroid gyulladás-csökkentő szerek közül figyelemre méltó az Aspirin<sup>R</sup> (acetyl-szalicilsav), Oxycams<sup>R</sup> és a  $\beta$ -glicirretinsav.

A találmányban alkalmazható szteroid gyulladás-csökkentő hatóanyagok például a hidrokortizon és származékai, így a hidrokortizon-acetát, -foszfát és -butil-acetát.

A felületi hatású aktív anyagokat előnyösen az alábbiak közül választjuk: keratolitikus hatóanyagok, így az 5-(n-oktanoil)-szalicilsav, szalicilsav,  $\alpha$ -hidroxi-savak, például tejsav, glikolsav vagy borkősav; vagy gyümölcsökből eredő savak; antioxidánsok, például nitroxidgyökök, a szkvalén peroxidációját gátló hatóanyagok, például a tokoferol és származékai; belső komplexképző hatóanyagok és glükózil-kvercetin;

védő hatású anyagok, így a napfényvédő szerek; valamint hidratálószer, például poliolok, amilyen a glicerin.

Fényvédőszerek példáulként említhetők: a p-amino-benzoésav és származékai (gliceril-, etil- és izobutil-észterei); antranilátok (például az o-amino-benzoésav és alkil-észterei); szalicilátok; fahéjsavszármazékok; a dihidroxifahéjsav származékai; a trihidroxifahéjsav származékai; szénhidrogének, így a sztilbén; dibenzál-aceton és benzál-acetofenon; kumarinszármazékok; hidroxil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált benzofenonok; cseresav és származékai; benzofenonok, valamint más, a kozmetikai és/vagy bőrgyógyászat területén általánosan alkalmazott napfényvédő hatóanyagok, például a benzilidén-kámfor, benzol-1,4-di(3-metilidén-10-kámforszulfonsav [vagy a 4-(3-metilidén-kámfor)-(fenil-dimetil-ammónium)-metil-szulfát] és a fenti anyagok keverékei, továbbá 2-etil-hexil-2-ciano-3,3'-difenil-akrilát vagy dibenzoilin-etán.

Alkalmazhatunk továbbá pigmenteket vagy nanopigmenteket is, különösen a cink-oxid és/vagy titán-dioxid eredetű pigmenteket vagy nanopigmenteket.

Nitroxidgyökként a találmányban például a 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxid, a 4-hidroxitetrametil-piperidin-1-oxid, doxil-ciklohexán és az N-(terc-butil)- $\alpha$ -fenil-nitron alkalmazhatók.

A felületi és mélységi hatású hatóanyagok a találmány összes tömegének 0,02-10 tömeg%-át képezhetik.

A találmány szerinti készítmények valamennyi, a topikus (helyi) alkalmazásra általában használt gyógyszerformában

kialakíthatók. Ilyen gyógyszerformák például a vizes gélek, emulziók, lemosószerek, kenőcsök, szérumok, és még különösen vezikulumok útján diszpergált olajcseppecskék. Ezek ismertetése a FR-A-2 485 921 és FR-A-2 490 504 számú francia szabadalmakban található.

Mint ismert - a fentebb idézett francia szabadalmak leírása szerint - a találmány szerinti készítmények a vezikulumokon kívül növényi, ásványi, szilikontartalmú olajat vagy vizes fázisban diszpergált szintetikus olajat, valamint hidrofil segédanyagokat, például gélesítőszereket, antioxidánsokat, tartósítószereket, opacifikáló hatóanyagokat, lipofil segédanyagokat, így illóolajokat és illatanyagokat, pigmenteket és töltőanyagokat is tartalmazhatnak. így például a készítményhez polietilényöngyöket adhatunk a tisztító hatás (ledörzsölés) céljából. A diszpergált olaj a készítmény összes tömegére vonatkoztatva 2 - 40 tömeg%-ot, míg a segédanyagok összesen 0,1 - 10 tömeg% mennyiségben lehetnek jelen.

A találmány tárgya továbbá: a fentebb definiált készítmény alkalmazása akne kezelésére szánt kenőcs előállítására; valamint eljárás akne kezelésére, ami abban áll, hogy e készítményt a bőrre juttatjuk (felvisszük).

A találmány további jellemző sajátosságai és előnyei világosabban ki fognak tűnni az alábbi leírásból, amelyet bemutatásként, minden korlátozás szándéka nélkül közlünk.

#### **A) ASL-t tartalmazó lipid-vezikulumok előállítása**

A vezikulumok falát alkotó lipideket kimérjük és 10 ml metanolban oldjuk. A metanolos oldatot 50 ml-es, csiszolatos

gömblobbikba visszük át, amelyet forgóbepárló készülékre kapcsolunk és lombik tartalmát termosztát segítségével 30 °C hőmérsékleten tartjuk. A bepárlást addig végezzük, míg a lombik falán száraz lipidfilm le nem rakódik.

Ezután a flaskába 3 ml 0,01 mólos, vizes ASL-oldatot adunk, s a keveréket kézzel körülbelül 10 percig rázzuk: az I. táblázat 7-10. számú vezikulumainak az esetében szobahőmérsékleten (20 °C-on), míg az I. táblázat 1.-6. számú vezikulumai esetében 50 °C hőmérsékleten. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át egyensúlyba jutni hagyjuk, majd a diszperziót dializáló zsákba helyezzük és 500 ml desztillált vízzel hozzuk érintkezésbe. A dialízist éjszakán át folytatjuk, másnap a vizet cseréljük és a dialízist még 4 órán át folytatjuk.

Ekkor 0,3 mm vastagságú pamutfonalat áztatunk a vezikulum-diszperzióba, majd a pamutfonalat sertés füléből kivágott bőrmetszettel érintkeztetjük, amelyet előzőleg egy egy élelmiszerellátó vágóhídról frissen szereztünk be.

A fülmintát vízzel öblítjük és 1 mm vastagságú, 5 mm széles, 10 mm hosszúságú szeletekre vágjuk, majd kezelőcellába helyezzük. Az ASL bőrbe irányuló diffúziójának mérését a bőrminta vételét követő 24 órában mérjük.

## **B) Kozmetikai készítmény előállítása**

### **1. Első (1.) kategóriájú (mély rétegekben diffundáló) vezikulumok előállítása**

A (mélységi hatású) vezikulumokat a különböző, választott membránkomponensek (lásd az I. táblázatot) kofuziójára

megadott, általánosan alkalmazott módszerrel állítjuk elő. A legalacsonyabb  $T_m$  olvadáspontú membránkomponenst megolvasztjuk, hozzáadjuk a többi membránkomponenst, majd az elegyet mérsékelt keveréssel homogenizáljuk, végül részlegesen hidratáljuk, miközben a fentebb megadott  $T_m$  olvadáspont-hőmérsékleten tartjuk.

Az így kapott pasztához legalább egy, mélységi kezelésre alkalmas hatóanyag vizes oldatát adjuk. Az elegyet 90 percig turbinával keverjük teljes hidratálás céljából, s közben  $T_m$  hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően a reakcióelegyhez egy vagy több, mélységi kezelésre alkalmas, további hatóanyagot adunk, elvégezzük az elegy homogenizálását, majd az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre (20 °C) csökkentjük.

## **2. Második kategóriájú (felületen diffundáló) vezikulumok előállítása**

A felületi hatású vezikulumok membránjának kialakítására választott komponensek keverékébe (lásd az I. táblázatot) szobahőmérsékleten (20 °C-on), egyszerű keverés közben visszük be a felületi kezelésre alkalmas egy (vagy több) második hatóanyag vizes oldatát. Így a felületen ható, második, felületi hatású hatóanyagot kapszulázó (betokoló) vezikulumokat kapunk.

## **3. "Kettős liposzóma" típusú készítmény előállítása**

A készítmény zsíros fázisát (az olajokat) a mélységi hatású vezikulumokat tartalmazó közeghez adjuk, majd szobahőmérsékleten keveréssel diszpergáljuk. Az így kapott reakcióelegyet a felületen ható vezikulumokat tartalmazó eleggyel

összekeverjük, majd adott esetben segédanyagokat, például tartósítószeret, gélesítőszer - amelyek szükség esetén bázissal, például trietanol-aminnal vagy nátrium-hidroxiddal közömbösíthetők - valamint illatanyagokat adunk hozzá.

Az így kapott termék lágy, egyenletes, fehér krém, amely kozmetikai és/vagy bőrgyógyászati területen az emberi arcon és/vagy testen akne kezelésére alkalmazható.

A találmány további tárgya a fentebb definiált készítmény alkalmazása, valamint eljárás akne kezelésére, ami abban áll, hogy egy fentebb meghatározott készítményt az emberi arcon és/vagy testen alkalmazunk (felviszünk). A találmány még további tárgya e készítmény alkalmazása akne kezelésére szánt bőrgyógyászati kenőcs előállítására.

Az alábbiakban konkrét példát ismertetünk a találmány szerinti kozmetikai készítményekre.

### 1. példa

#### "Kettős liposzóma" típusú, akne elleni krém

- "A" preparátum: mélységi hatású liposzómák komponensei:

|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| Trigliceril-cetil-éter                   | 8,1 g     |
| Koleszterin                              | 8,1 g     |
| DHADS (hatóanyag)                        | 1,8 g     |
| Metil-paraben (tartósítószer)            | 0,1 g     |
| Glicerín                                 | 12,0 g    |
| Ásványmentesített víz, amennyi szükséges | 100 g-hoz |

- "B" preparátum: felületi hatású liposzómák komponensei:

|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| Chimexane NS/dimirisztill-foszfát 95/5   | 20,0 g    |
| tömegarányban                            |           |
| Szalicilsav (hatóanyag)                  | 2,0 g     |
| Glicerín                                 | 15,0 g    |
| Metil-paraben (tartósítószer)            | 0,2 g     |
| Ásványmentesített víz, amennyi szükséges | 100 g-hoz |

- Kettős liposzóma készítmény komponensei:

|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| A preparátum                             | 33,3 g    |
| B preparátum                             | 25,0 g    |
| Növényi olaj                             | 3,0 g     |
| Illékony szilikonolaj                    | 4,5 g     |
| Triklozán (hatóanyag)                    | 0,2 g     |
| Tartósítószer                            | 0,3 g     |
| Karboxi-vinil polimer (gélesítőszer)     | 0,9 g     |
| Nátrium-hidroxid                         | 1,8 g     |
| Ásványmentesített víz, amennyi szükséges | 100 g-hoz |

Az így kapott krém az akne-előidézte mitesszerek enyhítésére, sőt megszüntetésére naponta felvihető a bőrre.

## 2. példa

Ez a krém az 1. példában leírt krémtől abban különbözik, hogy felületi hatású hatóanyagként szalicilsav helyett 5-(n-oktanoil)-szalicilsavat használunk.

## 3. Példa

"Kettős liposzóma" típusú, akne elleni krém

- "A" preparátum: mélységi hatású liposzómák komponensei:

|                        |       |
|------------------------|-------|
| Trigliceril-cetil-éter | 7,6 g |
|------------------------|-------|

|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| Koleszterin                              | 7,6 g     |
| Nátrium-acil-glutamát                    | 0,8 g     |
| Tretinoin (hatóanyag)                    | 0,2 g     |
| Metil-paraben (tartósítószer)            | 0,1 g     |
| Glicerín (hatóanyag)                     | 15,0 g    |
| Ásványmentesített víz, amennyi szükséges | 100 g-hoz |

- "B" preparátum: felületi hatású liposzómák komponensei:

|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| Chimexane NS                             | 20,0 g    |
| Glicerín(hatóanyag)                      | 15,0 g    |
| Glikolsav (hatóanyag)                    | 3,0 g     |
| Metil-paraben (tartósítószer)            | 0,2 g     |
| Ásványmentesített víz, amennyi szükséges | 100 g-hoz |

- Kettős liposzóma készítmény komponensei:

|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| A preparátum                             | 25,0 g    |
| B preparátum                             | 25,0 g    |
| Hidrogénezett izoparaffin                | 3,0 g     |
| Karboxi-vinil polimer (gélesítőszer)     | 0,9 g     |
| Nátrium-hidroxid                         | 1,8 g     |
| Tartósítószer                            | 0,6 g     |
| Antioxidánsok                            | 0,2 g     |
| Ásványmentesített víz, amennyi szükséges | 100 g-hoz |

## Szabadalmi igénypontok

1. Akne elleni hatású készítmény a bőr felületi rétegeinek és mély rétegeinek egyidejű kezelésére, amely lipid-vezikulumok egy első diszperzióját - amely vezikulumok a bőr mély rétegeibe képesek behatolni, s amelyek legalább egy, az antimikrobiális hatóanyagok, antiszeptikus anyagok, antibiotikumok, gyulladáscsökkentő szerek, túlzott faggyútermelés elleni hatóanyagok, retinol és származékai közül választott hatóanyagot tartalmaznak ezeknek a mély rétegeknek a kezelésére - valamint lipid vezikulumok egy második diszperzióját tartalmazza, amely vezikulumok a bőr felületi rétegeibe képesek behatolni, s amelyek legalább egy, a keratolitikus hatóanyagok, védő hatású anyagok, hidratálószeres és antioxidánsok közül választott hatóanyagot tartalmaznak ezeknek a felületi rétegeknek a kezelésére.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai az ASL [kémiaailag  $N-(1\text{-oxil-}2,2,6,6\text{-tetrametil-}4\text{-piperidil})\text{-}N,N\text{-dimetil-}N\text{-(hidroxil-etil)-ammónium-jodid}$ ] stratum corneum (szaruréteg) irányában végbemenő diffúzióját  $1,10^{-7} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ -nél nagyobb értékkel, míg a második diszperzió vezikulumai az ASL stratum corneum irányába végbemenő diffúzióját  $1,10^{-7} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ -nél kisebb értékkel teszik lehetővé.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai szobahőmérsékleten folyékonyak, míg a második diszperzió vezikulumai szobahőmérsékleten gélállapotúak.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai által a glükóz kapszulázása legalább 24 óráig biztosított, míg a második diszperzió vezikulumai által a glükóz kapszulázása 24 óránál rövidebb ideig biztosított.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai legalább egy, lineáris, telített, 16-30 szénatomos alifás láncból álló lipidekből vannak kialakítva.

6. Az 1.-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai legalább egy, a természetes eredetű hidrogénezett foszfolipidek, telített szintetikus foszfolipidek, legalább egy lineáris, alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-éterek, legalább egy alifás láncot tartalmazó poliol-alkil-észterek és keverékeik közül választott lipidből vannak kialakítva.

7. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió vezikulumai a

(trigliceril-cetil-éter/koleszterin/kazein-lipoaminosav),  
 [(trigliceril-mono-, di- és tricetil-éter keveréke)/koleszterin/dicetil-foszfát],  
 (trigliceril-cetil-éter/koleszterin/dicetil-foszfát),  
 (szorbitán-palmitát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát),  
 (PEG 8-sztearát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát),  
 (digliceril-disztearát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát),  
 (szacharóz mono- és disztearát)/koleszterin/nátrium-acil-glutamát,

(PEG 8-sztearát/koleszterin/fitántriol/nátrium-acil-glutamát),

[(20 mól etilén-oxidot tartalmazó poli(oxi-etilénezett)-metil-glükóz-disztearát)/koleszterin/nátrium-acil-glutamát],

(hidrogénezett lecitin/(poli-oxi-etilénezett fitoszterin),  
vagy

(tetragliceril-trisztearát/koleszterin/nátrium-acil-glutamát)

közül legalább egy lipidből vannak kialakítva.

8. Az 1.-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a második diszperzió vezikulumai 16 - 30 szénatomos, telítetlen, alifás láncokat tartalmazó természetes eredetű foszfolipidek, molekulánként egy vagy több alifás láncot, közöttük legalább egy, 16 szénatomosnál rövidebb láncot tartalmazó poliol-alkil-éterek vagy poliol-alkil-észtereket tartalmazó, természetes eredetű, ionos foszfolipidek vagy azok keverékei közül választott lipidekből vannak kialakítva.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a második diszperzió vezikulumai a

napraforgó-lecitin,

szójalecitin/etanol/víz,

szójalecitin/koleszterin/propilénglikol és

lauril-poligliceril-6-ceto-aril-glikol-éter/dimirisztil-foszfát

közül legalább egy lipidből vannak kialakítva.

10. Az 1.-9. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió hatóanyaga és a második diszperzió hatóanyaga azonos funkciót lát el, és/vagy hatástípusuk is azonos.

11. Az 1.-10. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első és második diszperzió hatóanyag(ai) azonos(ak).

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az első diszperzió retinol és annak származékai, tretinoin és izotretinoin, oktopirox, triklozán, hexamidin és sói, klórhexidin és sói, azelainsav és sói, cinksók és cink-oxid, klindamicin, [N,N-dimetil-N-2-(hidroxi-etil)-ammónium]-5-(n-dodekanoil)-szalicilát, ketokonazol, hidrokortizon és annak származékai, acetil-szalicilsav vagy  $\beta$ -glicirretinsav közül választott hatóanyagot tartalmaz.

13. Az 1.-12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a második diszperzió 5-(n-oktanoil)-szalicilsav, szalicilsav, szkvalén peroxidációját gátló anyagok, nitroxidgyökök, napfényvédő szerek,  $\alpha$ -hidroxi-savak vagy poliolok közül választott hatóanyagot tartalmaz.

14. Az 1.-13. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely kiegészítőleg vizes fázisban diszpergált olajos fázist is tartalmaz.

15. Az 1.-14. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely kiegészítőleg hidrofil vagy lipofil segédanyagokat (adjuvánsokat) is tartalmaz.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti készítmény alkalmazása akne kezelésére.

17. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti készítmény alkalmazása akne kezelésére alkalmazható kenőcs előállítására.

18. Eljárás akne kezelésére, azzal jellemezve, hogy a bőrre egy az 1.-15. igénypontok bármelyike szerinti készítményt viszünk fel (juttatunk).

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és**

**Védjegy Iroda Kft.**

  
Szemző Györgyné

szabadalmi ügyvivő

rajzi nélkül  
A