

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 930887 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **930887**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
A61K 7/48

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.06.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.02.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.02.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **28.06.1991 PCT/US1991/004471**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.06.1991 US 719264

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Johnson & Johnson Consumer Products, Grandview Road, Skillman, NJ 08558, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Clum, Charles E., Ewing, NJ 08638, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Wang, Jonas C.T., Robbinsville, NJ 08691, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Ihohoitokoostumukset

Hudvårdkompositioner

Kosmeettiset ihonhoitokoostumukset

Keksinnön ala

Tämä keksintö koskee kosmeettisia ihonhoitokoostumuksia, jotka sisältävät retinoideja, jotka parantavat yleensä ihon, erityisesti ihmisen kasvojen ihon, laatua. Erityisesti tämä keksintö koskee kemiallisesti stabiileja ihonhoitokoostumuksia, jotka sisältävät ves-öljyyn-emulsion ja tiettyjä retinoideja. Kuvataan myös menetelmä tällaisten koostumusten valmistamiseksi.

Keksinnön tausta

Retinoideja sisältävistä ihonhoitokoostumuksista on tullut viime vuosina suuren mielenkiinnon kohde. Retinoidihappo, joka tunnetaan myös A-vitamiinihappona tai tretinoidina, tunnetaan hyvin ihosairauksien, kuten aknen, hoitamiseksi ja tuotteita, jotka sisältävät retinoidihappoa, on kaupallisesti saatavissa eri muodoissa yhtiön Ortho Pharmaceutical Corporation Dermatological Division'ista. Tällaisiin tuotteisiin sisältyvät esimerkiksi Retin A* -voiteet, retinoidihapon öljy-veteen-emulsio, joka sisältää öljyliukoisena hapettumisenestoaineena butyloidun hydroksitolueenin (BHT); Retin A* -neste, retinoidihapon liuos polyetyleeniglykoli/etanoli-liuottimessa BHT:n ollessa hapettumisenestoaineena; ja Retin A* -geeli, joka sisältää retinoidihapon geelikantaja-aineessa ja etyylialkoholin liuottimena, hydroksipropyyliselluloosan sakeuttamisaineena tai geelinmuodostusaineena ja BHT:n hapettumisenestoaineena. Retinoidihappoa sisältävät tuotteet ovat osoittautuneet stabiileiksi ja kykeneviksi tuottamaan aktiivisia aineosia pitkien varastointiaikojen jälkeen.

Kuitenkin äskettäin on ehdotettu retinoidien käyttöä esimerkiksi ihon hoitamiseksi valon aiheuttamaa vanhenemista ja auringon aiheuttamaa vaurioita vastaan. Monilla yksilöillä, jotka ovat joutuneet paljon auringolle alttiiksi lapsuudessa, ilmenee seuraavia, paljain silmin

nähtäviä ihomuutoksia myöhemmässä aikuisiässä: ryppyjen muodostumista, nahkamaisuutta, kellastumista, veltostumista, karkeutta, kuivuutta ja kirjavuutta (hyperpigmenttaatiota). Nämä muutokset herättävät eniten huomiota vaalea-
 5 aihoisilla henkilöillä, jotka palavat helposti ja rusketuvat huonosti. Näitä auringonvalon kumulatiivisia vaikutuksia kutsutaan usein "valon aiheuttamaksi vanhenemiseksi". Vaikka ihon anatominen hajoaminen etenee nopeimmin myöhemmillä vuosikymmenillä, liiallisen auringonvalon tu-
 10 hoavat vaikutukset ovat ilmeisiä jo toiseen vuosikymmeneen mennessä. Rypistyminen, kellastuminen, nahkamaisuus ja kimmoisuuden häviäminen ovat hyvin myöhäisiä muutoksia.

Ihon ikääntymisen ongelmaan on kohdistettu US-patentti 4 603 146, jossa hoitona ehdotetaan A-vitamiinia pehmittävässä kantaja-aineessa. Lisäksi US-patentissa
 15 4 877 805 ehdotetaan, että muutamat retinoidit ovat käyttökelpoisia auringon aiheuttaman ihmisihon vaurion parantamiseksi ja vaurion kehittymisen muuttamiseksi parempaan suuntaan.

20 Tarkasteltaessa retinoidien käyttöä ihonhoitotuotteissa uskotaan, että tietyt retinoidit, kuten esimerkiksi retinoli (A-vitamiinialkoholi), retinaali (A-vitamiinialdehydi) ja retinyyliesterit, kuten retinyyliasetatti ja retinyylipalmitaatti ovat luultavasti parempia kuin retinoidihappo. Edullinen muoto on retinoli. Tämä johtuu siitä,
 25 että retinoli on sisäsyntyinen yhdiste, joka esiintyy luonnostaan ihmiselimistössä ja on oleellinen hyvän kasvun, epiteelikudosten erilaistumisen ja lisääntymisen kannalta. Retinoli on myös edullinen, koska sillä on paljon suurempi turvallisuusmarginaali kuin muilla retinoideilla, kuten retinoidihapolla. Lisäksi ylimääräinen retinoli va-
 30 rastoituu ihmiselimistössä suureksi osaksi inaktiivisessa esterimuodossa, esimerkiksi retinyylipalmitaattina ja josakin määrin retinyyliasetattina. Aldehydi, retinaali, joka on myös edullinen muoto, on retinolin aktiivinen ai-
 35

neenvaihduntatuote ja sitä tarvitaan näkötoimintaan. Siten huomio on kääntynyt ihonhoitokoostumusten formuloimiseksi, jotka sisältävät näitä edullisia, luonnossa esiintyviä retinoideja.

5 Formuloitaessa tuotteita, jotka sisältävät tällaisia retinoideja, samat ominaisuudet, joita on tavoiteltu retinoidihappovalmisteiden osalta, ovat toivottavia myös muiden retinoidia sisältävien koostumusten osalta. Erityisesti paljon huomiota on kohdistettu koostumuksen tuottamiseksi, joka on esteettisesti miellyttävä ja joka voi vapauttaa aktiivisia aineosia huomattavan pitkän varastoisajajan jälkeen. Ei ole yllättävää, että formuloitaessa tällaisia retinoideja sisältäviä tuotteita alalla otetaan huomioon kokemus, joka on saatu jo olemassa olevista valmisteista, jotka sisältävät retinoidihappoa. Tyypillisesti tällaiset valmisteet sisältävät öljy-veteen-emulsioita, joissa retinoidihappoa kannetaan öljyfaasissa ja se on suojattu hapettumiselta käyttämällä öljyliukoista hapettumisenestoainetta. Emulsion muotoa koskien öljy-veteen-
10 emulsiot ovat olleet edullisia siinä mielessä, että ne ovat esimerkiksi vesi-öljyyn-emulsioihin verrattuna eittukkeavia, ei-rasvaisia, yhteensopivia muiden tällaisten emulsiotuotteiden kanssa, helppoja poistaa iholta ja niitä pidetään esteettisesti miellyttävämpinä sekä taloudellisesti edullisempänä valmistaa. Aktiivisen aineen kemiallista stabiilisuutta koskien on havaittu, että retinoidihappo suojataan öljyfaasissa olennaisilta osin hyvin sisällyttämällä tällaiseen öljyfaasiin öljyliukoinen hapettumisenestoaine.

25 Siten esimerkiksi edellä mainittu Retin A* -voide on öljy-veteen-emulsio, joka sisältää retinoidihapon ja BHT:n, öljyliukoisen hapettumisenestoaineen. US-patentissa 3 906 108 julkaistaan retinoidihapon öljy-veteen-emulsio,

joka voi sisältää öljyliukoisen hapettumisenestoaineen, kuten BHT:n tai dl- α -tokoferolin, ja kelaatinmuodostajan, esimerkiksi etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA:n). US-patentissa 4 466 805 kuvataan rusketuskoostumus, joka
 5 voi sisältää muiden aineiden ohella A-vitamiinin öljy-ve-
 teen-emulsiossa, joka sisältää E-vitamiinin ja sitruunaha-
 pon. US-patentissa 4 247 547 julkaistaan vielä toinen re-
 tinoidihappoa sisältävän koostumuksen muoto, nimittäin
 geeli, joka on suojattu hapettumisenestoaineella, joka on
 10 valittu ryhmästä, joka koostuu butyloidusta hydroksito-
 lueenista, butyloidusta hydroksianisolistista (BHA), askor-
 biinihaposta (C-vitamiini), propyyliigallaatista ja α -toko-
 ferolistista (E-vitamiinista).

Edellä kuvatut, retinoidihappoa sisältävät koostu-
 15 mukset ovat osoittautuneet olevan tai niiden sanotaan ole-
 van kemiallisesti stabiileja. Sen vuoksi markkinoille on
 ilmestynyt muutamia ihonhoitotuotteita, jotka sisältävät
 muita retinoideja, mukaan luettuna esimerkiksi retinolia,
 retinaalia ja retinyyliesteriä, kuten retinyyliasetaat-
 20 tia ja retinyylipalmitaattia ja nämä jäljittelevät odote-
 tusti kaupallisten retinoidihappokoostumusten reseptejä,
 nimittäin ne ovat öljy-veteen-emulsioita, jotka on suojat-
 tu öljyliukoisilla hapettumisenestoaineilla. Valitettavas-
 ti ja odottamatta on havaittu, että syistä, joita vielä ei
 25 selvästi ymmärretä, tällaisissa koostumuksissa muut reti-
 noidit menettävät nopeasti aktiivisuutensa ja joko hapet-
 tuvat tai isomeroituvat tehottomiksi kemiallisiksi muo-
 doiksi sillä seurauksella, että retinoidin määrä, joka on
 todella käytettävissä tuotteen hyödyllisten vaikutusten
 30 tuottamiseksi, vähenee, luvattoman lyhyessä ajassa, tehot-
 tomaksi määräksi ja lopulta vain hyvin pieniksi määräksi.

Yleensä sitten retinoideja sisältävät tuotteet ovat
 rajoittuneet öljy-veteen-emulsioihin ja muiden kuin reti-
 noidihapon osalta ne ovat kärsineet kemiallisesta epästa-
 35 biilisuudesta. Muutamissa tapauksissa kuitenkin on valmis-
 tettu tuotteita ja/tai ehdotettu tuotteita, joissa reti-

noidit, kuten retinoli, retinyyliasetatti ja retinyylipalmitaatti on formuloitu vesi-öljyyn-emulsioiksi.

Siten esimerkiksi US-patentissa 4 826 828 on ehdotettu, että stabiili koostumus, joka sisältää retinolia, retinyyliasetattia ja retinyylipalmitaattia, voi koostua retinolist vesi-öljyyn-emulsiossa, jossa emulsio sisältää lisäksi kaksi öljyliukoista hapettumisenestoainetta, BHT:n ja BHA:n.

Lisäksi yhtiö Avon Products, Inc., US-patentin 4 826 828 oikeudenomistaja, myy kahta ihonhoitotuotetta, joita kutsutaan nimillä Bioadvance ja Bioadvance 2000. Kumpikin näistä tuotteista toimitetaan kahdessa pullossa, joista otetaan annokset, jotka sekoitetaan keskenään juuri ennen käyttöä. Ensimmäinen pullo sisältää niin kutsuttua "nestemäistä ihovoidetta", kun taas toinen pullo sisältää "vahvistajaa". "Nestemäinen ihovoide" on vesi-öljyyn-emulsio, jossa on muutamia aineosia, joihin sisältyvät vesi, emulgointiaineet, silikoni ja kasviöljyt, säilöntäaineet, pehmittimet ja butyloitu hydroksitolueeni (BHT). "Vahvistaja" on liuos, joka sisältää muutamia aineosia, joihin sisältyvät syklometikoni (silikoniöljy), denaturoitu etanoli, emulgointiaine (Polysorbate 20), retinoli, retinyyliasetatti, retinyylipalmitaatti, BHT ja BHA. Kun määrätty annos "vahvistajaa" lisätään määrättyyn annokseen "nestemäistä ihovoidetta" ja sekoitetaan, tuloksena on vesi-öljyyn-emulsio, joka sisältää retinolia, retinyyliasetattia, retinyylipalmitaattia, BHT:a ja BHA:a, jolloin jälkimmäiset ovat öljyliukoisia hapettumisenestoaineita. Ulommassa pakkauksessa, jossa Bioadvance toimitetaan, on ilmoitus, jossa sanotaan, että "koska Bioadvance alkaa menettää tehoaan yhden kuukauden kuluttua, maksimaalisen hyödyn vuoksi käytä tuotetta toimitusta joka kuukausi". Tämän ilmoituksen perusteella näyttäisi, että retinoidien kemiallinen stabiilisuus "nestemäisen ihovoiteen" ja "vahvistajan" seoksessa on melko rajoitettu. Tosiasia, että sekä Bioadvance -tuotteessa että Bioadvance 2000 -tuot-

teessa "vahvistaja"-aineosa täytyy sekoittaa "nestemäinen ihovoide"-aineosan kanssa juuri ennen käyttöä, osoittaa, että tulokseksi saatavalla vesi-öljyyn-emulsiolla, joka levitetään iholle, on myös rajoitettu kemiallinen stabiili-

5 lisuus yhden tai usemman mainitun aineen, eli retinolin, retinyyliasetaatin ja retinyylipalmitaatin osalta.

Vielä lisäksi US-patentissa 4 720 353, Bell, julkaistaan vesi-öljyyn-emulsion kantajat erilaisia lääkkeitä ja lääkeaineita varten, jotka on tarkoitettu levitettäväksi paikallisesti iholle. Vesiliukoisia, veteen sekoit-

10 tuvia tai veteen dispergoituvia lääkeaineita voidaan sisällyttää emulsion vesipitoiseen faasiin. Aineksiin, joita voidaan mahdollisesti lisätä emulsioon, sisältyvät säilöntäaine, kuten metyyliiparabeni, propyyliiparabeni tai imidatsolidinyyliurea tai hapettumisenestoaine, kuten buty-

15 loitu hydroksianisoli, ja vesiliukoinen tai öljyliukoinen vitamiini, kuten C-vitamiini, tokoferolilinoleaatti ja vastaavat.

Vielä lisäksi EP-patentissa 343 444 A2, Siemer et al., julkaistaan retinyylipalmitaattiin perustuvat kos-

20 meettiset valmisteet. Esimerkissä 3 julkaistaan yövoide vesi-öljyyn-tyyppisen emulsion muodossa, joka sisältää retinyylipalmitaattia ja butyloitua hydroksianisolia (BHA). Esimerkissä 4 julkaistaan vesi-öljyyn-emulsio, joka

25 sisältää retinyyliasetaattia ja α -tokerolia (E-vitamiinia).

Vielä lisäksi EP-patentti 0 330 496 A2, Batt, on kohdistettu ihonhoitokoostumuksiin, jotka sisältävät paikalliseen käyttöön hyväksyttävän perusaineen ja tehokkaan

30 määrän vähintään yhtä retinoliesteriä, jolloin mainitut koostumukset ovat käyttökelpoisia hoidettaessa valon vanhentamaa ihoa. Esimerkissä 6 julkaistaan vesi-öljyyn-emulsio, joka sisältää A-vitamiinipropionaatin ja BHT:n, öljyliukoisien hapettumisenestoaineen.

Valitettavasti mikään näistä aikaisemmista yrityk-
sistä retinoidihappoa sisältävien koostumusten stabiili-
suuden jäljittelemiseksi ei ole ollut menestyksellinen ja
kaikissa tapauksissa tuloksena on tuotteissa käytettyjen
5 retinolin, retinaalin tai retinoidiestereiden huomattava
ja ei-hyväksyttävä kemiallinen epästabiilisuus. Siten tar-
vitaan koostumusta, jossa tällaiset ei-retinoidihappore-
tinoidit voidaan tuottaa kemiallisesti stabiilissa muodos-
sa.

10 Yhteenveto keksinnöstä

Tämän keksinnön mukaisesti nyt on yllättäen havait-
tu, että tietyt retinoidit voidaan stabiloida menestyksel-
lisesti kemiallista hajoamista vastaan sisällyttämällä ne
vesi-öljyyn-emulsioihin, jotka sisältävät spesifisesti
15 määritellyn stabilointijärjestelmän. Syistä, joita ei sel-
västi ymmärretä, kaupalliselle tuotteelle tyydyttävä sta-
biilisuus on saavutettavissa tiettyjen spesifisten reti-
noidien osalta vain käyttämällä erityistä emulsiomuotoa,
nimittäin vesi-öljyyn-muotoa, ja sitten käyttämällä vain
20 spesifistä stabilointijärjestelmää.

Retinoidit, jotka voidaan stabiloida kemiallista
hajoamista vastaan tämän keksinnön periaatteiden mukaises-
ti ovat retinoli (A-vitamiinialkoholi), retinaali (A-vita-
miinialdehydi), retinyyliasetatti, retinyylipalmitaatti
25 ja niiden seokset.

Tässä käytettynä retinoidin "kemiallinen stabiili-
suus" tai "stabiilisuus" määritetään määrätyn retinoidin
prosenttiosuutena, joka säilyy alkuperäisessä kemiallises-
sa muodossaan sen jälkeen, kun koostumusta on varastoitu
30 määrätty aika määrättyssä lämpötilassa. Siten jos kokonaan
trans-muodossa olevan retinolin alkuperäinen konsentraatio
absoluuttisessa etanoliliuoksessa olisi 0,20 paino-%, kah-
den (2) viikon varastoinnin jälkeen huoneenlämpötilassa
(21 °C ± 1 °C) kokonaan trans-muodossa olevan retinolin
35 konsentraatio olisi 0,18 paino-%, niin kokonaan trans-muo-

dossa olevan retinolin alkuperäinen liuos absoluuttisessa etanolissa olisi tunnettu siitä, että sillä olisi 90 % retinolin kemiallisesta stabiilisuudesta kahden viikon varastoinnin jälkeen huoneenlämpötilassa. Samalla tavalla
 5 jos kokonaan trans-muodossa olevaa retinolia sisältävän emulsion alkuperäinen konsentraatio olisi 0,30 paino-% ja 13 viikon varastoinnin jälkeen 40 °C:n lämpötilassa kokonaan trans-muodossa olevan retinolin konsentraatio olisi 0,24 paino-%, niin alkuperäinen emulsio olisi tunnettu
 10 siitä, että sillä olisi 80 % retinolin kemiallisesta stabiilisuudesta 13 viikon varastoinnin jälkeen 40 °C:n lämpötilassa.

Spesifisesti kaupallisesti käyttökelpoisella koostumuksella aktiivis(t)en retinoidi(e)n stabiilisuuden pitäisi olla vähintään noin 60 % 13 viikon varastoinnin jälkeen 40 °C:n lämpötilassa. Edullisesti tällaisilla koostumuksilla on lisäksi vähintään noin 80 %:n stabiilisuus 13 viikon varastoinnin jälkeen huoneenlämpötilassa.

On keksitty, että tämän keksinnön kohteena olevien
 20 spesifisten retinoidien osalta vain spesifinen emulsiomuoto yhdistelmänä tässä kuvatuista stabiilisuusjärjestelmistä valitun järjestelmän kanssa tuottaa tällaisia kaupallisesti stabiileja koostumuksia.

Siten tuotetaan tämän keksinnön opetusten mukaisesti
 25 ihonhoitokoostumus, joka sisältää vesi-öljyyn-emulsion ja retinoidin, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu retinolistasta, retinaalista, retinyyliasetaatista, retinyyli-palmitaatista ja niiden seoksista, jolloin mainittu koostumus sisältää lisäksi stabiloivan järjestelmän, joka on
 30 valittu ryhmästä, joka koostuu:

a) kelaatinmuodostajasta ja vähintään yhdestä öljyliukoisesta hapettumisenestoaineesta;

b) kelaatinmuodostajasta ja vähintään yhdestä vesiliukoisesta hapettumisenestoaineesta; ja

c) hapettumisenestoaineesta, joka on läsnä mainitun emulsion sekä öljy- että vesifaasisissa;

mainitun koostumuksen säilyttäessä vähintään noin 60 % mainituista retinoideista 13 viikon varastoinnin jälkeen 40 °C:ssa.

Keksinnön edullisessa suoritusmuodossa ihonhoitokoostumus sisältää yhden edellä mainituista retinoideista, kelaatinmuodostajan, vesiliukoisen hapettumisenestoaineen ja öljyliukoisen hapettumisenestoaineen. Lisäksi keksinnön edullisessa suoritusmuodossa koostumus säilyttää vähintään noin 90 % tällaisista retinoideista 13 viikon varastoinnin jälkeen 21 °C:n lämpötilassa.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Kuten edellä on kuvattu, keksinnön koostumus on erityisen emulsiotyyppin muodossa, nimittäin vesi-öljyyn-emulsion muodossa. Tässä käytettynä emulsion yleisesti hyväksytty käsite tarkoittaa kahden sekoittumattoman nesteen perinpohjaista seosta, joka pysyy erottumattomana hyväksytyn varastointiajan (on fysikaalisesti stabiili) huoneenlämpötilassa tai noin huoneenlämpötilassa. Yleensä kun kahta sekoittumatonta nestettä sekoitetaan mekaanisesti, molemmat faasit pyrkivät aluksi muodostamaan pieniä pisaroita. Sen jälkeen kun sekoittaminen lakkaa, pienet pisarat liittyvät nopeasti yhteen ja kaksi nestettä pyrkii erottumaan. Toisaalta emulsio voidaan muodostaa ja stabiloida fysikaalisesti ja lisätä pienten pisaroiden ikää perinpohjaisessa seoksessa olennaisesti, jos sekoittumattomiin nesteisiin lisätään yhdiste, jota kutsutaan emulgointiaineeksi. Tavallisesti vain yksi faasi pysyy pienten pisaroiden muodossa pitkän aikaa ja tätä kutsutaan sisäiseksi faasiksi, jota ympäröi ulkoinen faasi. Öljy-veteen-emulsio on emulsio, jossa ulkoinen faasi (jota kutsutaan myös yhtenäiseksi faasiksi) käsittää veden ja sisäinen faasi (jota kutsutaan myös epäyhtenäiseksi faasiksi tai disperssiksi faasiksi) käsittää öljyn. Vesi-öljyyn-emulsio

on emulsio, jossa ulkoinen faasi käsittää öljyn ja sisäinen faasi käsittää veden.

5 Useimmat kaupalliset ihonhoitokoostumukset, kuten retinoidihappoa sisältävät koostumukset, ovat öljy-veteen-emulsiojärjestelmiä. Tämän patentin opetuksen mukaisesti on keksitty, että tällaisissa öljy-veteen-emulsiojärjestelmissä tietyt retinoidiyhdisteet, erityisesti retinoli, retinaali ja retinyyliesterit pyrkivät olemaan kemiallisesti epästabiileja, so. ne hajoavat joko hapettumalla tai
10 isomeroitumalla, eivätkä siten toimi halutulla tavalla. Vaikka tätä ei selvästi ymmärretä, uskotaan, että tämä hajoaminen on seurausta siitä, että happi diffundoituu nopeasti ulkoisen vesifaasin läpi sisäiseen öljyfaasiin, joka sisältää retinoidin, ja sitten tapahtuu retinoidin
15 hajoaminen. Koska hapen diffuusio on suurempi vesifaasissa kuin öljyfaasissa, öljy-veteen-järjestelmä on alttiimpi tällaiselle hajoamiselle. Vielä ei tarkalleen ymmärretä, miksi tämä tapahtuu tietyille, valituille retinoideille, mutta ei toisille.

20 Tämä keksintö on voittanut nämä vaikeudet ja tuottaa vähintään yhden retinoidiyhdisteen sisältävän vesi-öljyyn-emulsiokoostumuksen, jolloin emulsion fysikaalinen stabiilisuus ja aktiivisten aineiden kemiallinen stabiilisuus ovat erinomaiset.

25 Kuten edellä on kuvattu, tämän keksinnön koostumuksessa käytetään kemiallista stabilointijärjestelmää, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu

a) kelaatinmuodostajasta ja vähintään yhdestä öljyliukoisesta hapettumisenestoaineesta;

30 b) kelaatinmuodostajasta ja vähintään yhdestä vesiliukoisesta hapettumisenestoaineesta ja

c) hapettumisenestoaineesta, joka on läsnä mainitun emulsion sekä öljy- että vesifaasissa.

35 Tämän keksinnön koostumuksissa käyttökelpoisiin, vesiliukoisiin hapettumisenestoaineisiin sisältyvät askor-

biinihappo, natriumsulfiitti, natriummetabisulfiitti, natriumbisulfiitti, natriumtiosulfiitti, natriumformaldehydisulfoksilaatti, isoaskorbiinihappo, tioglyseroli, tiosorbitoli, tiourea, tioglykolihappo, kysteiinihydrokloridi, 1,4-diatso-bis(2,2,2)-oktaani ja niiden seokset sekä mikä tahansa muu tunnettu vesiliukoinen hapettumisenestoaine, joka on yhteensopiva koostumuksen muiden aineosien kanssa.

Tämän keksinnön koostumuksissa käyttökelposiin öljyliukoisiin hapettumisenestoaineisiin sisältyvät butyloitu hydroksitolueeni (BHT), askorbyylipalmitaatti, butyloitu hydroksianisoli (BHA), α -tokoferoli, fenyyli- α -nafyyliamiini, hydrokinoni, prolyylikallaatti, nordihydroguaiaretiinihappo ja edellä mainittujen seokset sekä mikä tahansa muu tunnettu öljyliukoinen hapettumisenestoaine, joka on yhteensopiva koostumuksen muiden aineosien kanssa.

Hapettumisenestoaineita pitäisi käyttää stabiloivassa, tehokkaassa määrin ja yleensä niiden määrä kokonaisuudessaan voi olla noin 0,001 - 5,0 % perustuen koostumuksen kokonaispainoon, edullisesti määrä on noin 0,01 - 1,0 %. Tämän keksinnön koostumuksissa käytettävien hapettumisenestoaineiden määrä on riippuvainen osaltaan valituista, erityisistä hapettumisenestoaineista, spesifisestään, suojattavasta retinoidista ja sen määrästä ja käsittelyolosuhteista.

Tämän keksinnön tietyissä näkökohdissa koostumukset sisältävät kelaatinmuodostajan. Tämän keksinnön retinoidiyhdisteet ovat herkkiä metalli-ioneille ja erityisesti kaksi- ja kolmearvoisille kationeille ja tietyissä tapauksissa ne näyttävät hajoavan nopeasti niiden läsnäollessa. Kelaatinmuodostaja muodostaa kompleksin metalli-ionien kanssa inaktivoiden ne siten ja estäen niitä vaikuttamasta retinoidiyhdisteisiin. Tämän keksinnön koostumuksissa käyttökelpoisiin kelaatinmuodostajiin sisältyvät etyleenidiamiinitetraetikkahappo (EDTA) ja sen johdannaiset ja

suolat, dihydroksietyyliiglysiini, sitruunahappo, viinihap-
po ja edellä mainittujen seokset. Kelaatinmuodostajia pi-
täisi käyttää stabiloivassa, tehokkaassa määrin ja niiden
määrä voi olla noin 0,01 - 2,0 % perustuen koostumuksen
5 kokonaispainoon, edullisesti määrä on noin 0,05 - 1,0 %.

Tämän keksinnön koostumuksissa käyttökelpoiset re-
tinoidiyhdisteet käsittävät A-vitamiinialkoholin (retino-
lin), A-vitamiinialdehydin (retinaalin) ja A-vitamiinies-
terit (retinyyliasetatin ja retinyylipalmitaatin). Näitä
10 retinoideja käytetään tämän keksinnön koostumuksissa hoi-
dollisesti tehokkaana määränä, joka voi olla noin 0,001 -
5,0 % koostumusten kokonaspainon mukaan, edullisesti määrä
on noin 0,001 - 1,0 %.

Tämän keksinnön ihonhoitokoostumukset, jotka sisäl-
15 tävät vesi-öljyyn-emulsion, voivat olla voidevalmisteen
tai nestemäisen ihovoidevalmisteen muodossa, kuten halu-
taan, vaihtelemalla emulsion öljy- ja vesifaasien suhteel-
lisia määriä. Koostumusten pH-arvojen pitäisi olla noin
4 - 9, edullisesti noin 4 - 7.

20 Kivennäisöljyjä, eläinkunnan öljyjä, kasviöljyjä ja
silikoneja on kaikkia käytetty emulsiotyyppisissä kosmeet-
tisissä voiteissa ja nestemäisissä voiteissa. Tällaisten
öljyjen lisäksi emulsioihin on sisällytetty muita pehmen-
täviä aineita ja pinta-aktiivisia aineita, mukaan luettuna
25 glyseryyli-oleaatti, asetyloitu sakkaroosidistearaatti,
sorbitaanitriolaatti, polyoksietyleni (1) -monostearaat-
ti, glyserolimono-oleaatti, sakkaroosidistearaatti, po-
lyetyleeniglykoli (50) -monostearaatti, oktyylifenoksipo-
ly(etyleenioksi)etanoli, dekaglyseriinipentaisostearaatti,
30 sorbitaanisesvioleaatti, hydroksiloitu lanoliini, lanolii-
ni, triglyseryyliidi-isostearaatti, polyoksietyleni (2) -
oleyylietteri, kalsiumstearoyyli-2-laktylaatti, metyyli-
glykosidiseksvistäaraatti, sorbitaanimonopalmitaatti, me-
toksipolyetyleeniglykoli-22/dodekyyliiglykolisekapolymeeri
35 (Elfacos E200), polyetyleeniglykoli-45/dodekyyliiglykoli-

sekapolymeeri (Elfacos ST9), polyetyleeniglykoli 400 -di-
 stearaatti ja lanoliinista johdetut steroliuutteet, glyko-
 listearaatti ja glyseryylistearaatti; alkoholit, kuten
 setyylialkoholi ja lanoliinialkoholi; myristaatit, kuten
 5 isopropyylimyristaatti; setyylipalmitaatti; kolesteroli;
 steariinihappo; propyleeniglykoli; glyseriini, sorbitoli
 ja vastaavat. Sakeuttamisaineet, kuten luonnon kumit ja
 synteettiset polymeerit, sekä säilöntäaineet, kuten metyy-
 liparabeni, butyyliiparabeni, propyyliiparabeni ja fenok-
 10 sietanoli, väriaineet ja tuoksuaineet sisältyvät myös
 yleisesti tällaisiin koostumuksiin. Muita aktiivisia ai-
 neosia, kuten auringonsuoja-aineita ja antimikrobisia ai-
 neita voidaan käyttää tämän keksinnön koostumuksissa edel-
 lyttäen, että ne ovat fysikaalisesti ja kemiallisesti yh-
 15 teensopivia koostumuksen muiden aineosien kanssa.

Tämän keksinnön olennainen ydin ei ole voidevalmis-
 teen tai nestemäisen voidevalmisteen spesifisessä koostu-
 muksessa sinänsä ja voidaan käyttää mitä tahansa voidetyy-
 pin tai nestemäisen voidetyypin monista valmisteista tai
 20 koostumuksista, joita tällä hetkellä käytetään ihonhoito-
 valmisteissa, edellyttäen, että se on vesi-öljyyn-emulsio
 ja kemiallisesti stabiili retinoidiyhdisteiden kanssa.
 Emulsion öljyfaasin ja vesifaasin välinen suhde voi olla
 noin 5 : 95 - 99 : 1. Kahden faasin todellinen suhde riip-
 25 puu halutusta lopputuotteesta.

Tämän keksinnön koostumuksia voidaan valmistaa hy-
 vin tunnettujen sekoitus- ja yhdistämismenetelmien avulla.
 Emulsion kumpikin faasi valmistetaan edullisesti erikseen
 kaikkien aineosien kanssa, jotka sisältyvät asianmukaiseen
 30 faasiin paitsi, että tavallisesti on edullista, että reti-
 noidiyhdiste jätetään pois. Sitten muodostetaan emulsio
 normaalisti lisäämällä vesifaasi öljyfaasiin sekoittaen ja
 usein emulsio jäähdytetään, kun retinoidiyhdiste lisätään.
 On edullista, että annokset valmistetaan hapesta tyhjenne-
 35 tyssä ilmakehässä, kuten typpi- tai argonkaasuvaipan alla.

Kaupallisesti on muodostunut kuva, että tällainen hapesta tyhjennetty ilmakehä voidaan saada toimimalla tyhjöolosuhteissa ja että tuote varastoidaan ennen käyttöä umpipäisissä säiliöissä, edullisesti alumiiniputkiloissa.

5 Seuraavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön etuja ja tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja ihonhoitokostumusten erityisiä suoritusmuotoja. On ymmärrettävää kuitenkin, että keksintöä ei ole rajoitettu yksittäisissä esimerkeissä esitettyihin erityisiin rajoituksiin, vaan
10 pikemminkin liitteenä olevien patenttivaatimusten piiriin.

Esimerkki 1 (vertaileva)

Valmistettiin retinolin (A-vitamiinialkoholin) öljy-veteen-emulsiot, joiden koostumukset prosentteina painon mukaan (paino/paino) esitetään taulukossa 1. Nämä
15 emulsiot valmistettiin seuraavan menetelmän mukaisesti. Ainekset, jotka esitetään otsikon "Vesipitoisen faasin ainekset" alla, lisättiin lasisäiliöön, joka oli varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla sekoittimella, ja kuumennettiin sekoittaen 75 - 85 °C:n lämpötilaan
20 argonkaasuvaipan alla. Otsikon "Öljyfaasin ainekset" alla esitetyt ainekset lisättiin toiseen lasisäiliöön, joka oli varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla sekoittimella, ja kuumennettiin sekoittaen noin 85 - 90 °C:n lämpötilaan argonkaasuvaipan alla. Otsikon "Retinoidiseos"
25 alla esitetyt ainekset lisättiin kolmanteen lasisäiliöön, joka oli varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla sekoittimella, ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa argonkaasuvaipan alla. Sekoittamista jatkettiin kaikissa tapauksissa, kunnes yhdenmukaisuus oli saavutettu. Sitten
30 vesipitoisen faasin ainekset lisättiin 75 - 85 °C:n lämpötilassa öljyfaasin aineksiin. Tämän lisäysvaiheen aikana öljyfaasin aineksia pidettiin 85 - 90 °C:n lämpötilassa sekoittaen argonkaasuvaipan alla. Vesipitoisen faasin aineksia ja öljyfaasin aineksia sekoitettiin 85 - 90 °C:n
35 lämpötilassa argonkaasuvaipan alla, kunnes saatiin yhte-

näinen öljy-veteen-emulsio. Tulokseksi saatu emulsio jäähdytettiin noin 50 - 53 °C:n lämpötilaan, minkä jälkeen retinoidiseos lisättiin sekoittaen. Emulsiota pidettiin argonkaasuvaipan alla ja lämpötilaa pidettiin noin 50 - 53 °C:ssa retinoidiseoksen lisäämisen aikana. Kun retinoidiseoksen lisääminen oli saatu päätökseen, emulsio jäähdytettiin vähitellen sekoittaen ja argonkaasuvaipan alla huoneenlämpötilaan (noin 21 °C). Lopullinen emulsio siirrettiin sitten argonkaasuvaipassa umpipäisiin alumiiniputkiloihin (koko 56,7 g), jotka heti rypyttiin ja suljettiin tiiviisti korkilla. Suljetut putkilot pantiin sitten syrjään retinolin stabiilisuuden määrittämiseksi varastoinnin jälkeen vaihdellen varastointiaikaa ja varastointilämpötilaa. Retinoli hajoaa UV-valon vaikutuksesta. Si-
ten emulsion valmistusprosessin kaikissa vaiheissa täytyy huolehtia siitä, että retinoli suojataan joutumasta UV-valolle alttiiksi. Tämä voidaan toteuttaa sammuttamalla valot prosessin alueelta tai toteuttamalla erilaiset käsittely- ja prosessivaiheet keltaisessa valossa.

Taulukko 1

Näytteen nimitys		A	B	C
5	Vesipitoisen faasin ainekset			
	Vesi, q.s: 100 %	-	-	-
	Propyleeniglykoli	4,00	4,00	4,00
	Carbomer 934	0,50	0,50	0,50
10	Öljyfaasin ainekset			
	Seos A	8,75	8,75	8,75
	Polysorbaatti 61 (Tween 61)	1,20	1,20	1,25
	Dimetikoni	1,00	1,00	1,00
15	Sorbitaanistearaatti	0,80	0,80	0,80
	Retinoidiseos			
	Askorbiinihappo	0,00	0,00	0,10
	EDTA	0,00	0,10	0,10
20	Bentsyylialkoholi	0,30	0,30	0,30
	50-%:inen NaOH, q.s.pH 4,7	-	-	-
	Metyyliparabeni	0,15	0,15	0,15
	Propyyliparabeni	0,10	0,10	0,10
25	Butyyliparabeni	0,05	0,05	0,05
	BHT	0,02	0,02	0,02
	Tuoksuaine	0,25	0,25	0,25
	Retinoli (kaikki trans-), USP	1,00	0,86	0,86
30	Emulsiotyyppi	öljy/vesi	öljy/vesi	öljy/vesi

Edellä olevassa taulukossa 1 öljyfaasin aineksissa aineosa, josta käytetään nimitystä seos A, koostui
 35 1,50 g:sta myristyyli-myristaattia, 1,25 g:sta öljyhappoa

(Emersol 228), 1,25 g:sta glyseryylistearaattia (Emerest 2400), 1,25 g:sta steariinihappoa (Emersol 132), 1,00 g:sta isopropyylipalmitaattia, 1,00 g:sta stearoksi-trimetyylisilaania (Dow Corning 580 Wax), 0,50 g:sta syn-
 5 teettistä mehiläisvahaa, 0,50 g:sta stearyylialkoholia ja 0,50 g:sta setyylialkoholia. Seos A valmistettiin yhdis-tämällä esitetyt ainekset lasisäiliössä, sekoittamalla lämmittäen, kunnes kaikki ainekset olivat muuttuneet nes-temäisiksi ja sekoittuneet tasaisesti, kaatamalla nestey-
 10 tynyt seos mataliin säiliöihin ja antamalla seoksen jäähtyä ympäröivään lämpötilaan.

Kokonaan trans-muodossa olevan retinolin konsen-traatiot öljy-veteen-näytteissä A, B ja C taulukossa 1 määritettiin sen jälkeen, kun näytteitä oli varastoitu eri
 15 pituisia aikoja eri lämpötiloissa. Retinolin ja muiden retinoidien, kuten retinaalin (A-vitamiinialdehydin), re-tinyyliasetaatin ja retinyylipalmitaatin konsentraatiot voidaan määrittää minkä tahansa sopivan analyttisen mene-
 20 telmän avulla. Tässä raporttoimamme retinoidikonsentraatiot määritimme käyttäen suuren erotuskyvyn nestekromatografia-menetelmää (HPLC-menetelmää), jossa kromatografi oli va-rustettu käänteisfaasin 5 mikronin C-8-pylväällä (pituus
 25 25 cm x halkaisija 4,6 mm) ja UV-detektorilla, aallon-pituuden ollessa 340 nm. Anlysoitava näyte laimennettiin liuoksella, jossa oli 50 paino-% metanolia ja 50 paino-% etyyliasetaattia, konsentraatioon 18 µg/ml ja retinoidi
 30 havaittiin aallonpituudella 340 nm. Gradientin liikkuva faasi koostui orgaanisesta osuudesta, jossa oli 5 % tetra-hydrofuraania asetonitriilissä, ja vesipitoisesta osuudes-ta, jossa oli 0,05 N ammoniumasetattia. Liuotinhjelmalla
 35 oli alkukoostumus, joka sisälsi 70 % orgaanista liuotin-ta/30 % vesipitoista liuotinta, lisäten suhdetta lineaari-sesti siten, että 13 minuutin kuluttua suhde oli 80 % or-gaanista liuotinta/20 % vesipitoista liuotinta, sitten jälleen suhdetta lisättiin lineaarisesti siten, että 15

minuutin kuluttua se oli 100 % orgaanista liuotinta, ja tämä säilyi 19 minuuttiin saakka. Ruiskutettiin 15 µl näyteliuosta kromatografiin, minkä jälkeen analyysi toteutettiin virtausnopeuden ollessa 2 ml/min ja termostaatin avulla säädetyn lämpötilan ollessa 40 °C. Retinolin (A-vitamiinialkoholien) viipymisaika on noin 6,4 min. Retinaalin (A-vitamiinialdehydin) viipymisaika on noin 7,5 min, retinyyliasetaatin noin 10,1 min ja retinyyliipalmitaatin noin 18,7 min. HPLC-tulosten havaittiin olevan toistettavissa, jolloin keskihajonnan vaihteluväli on parempi kuin 3 %.

Tulokset olivat seuraavat:

Näyte A: 26 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C ± 1 °C), vain 39 % kokonaan trans-muodossa olevan retinolin alkuperäisestä määrästä havaittiin emulsiosta. 26 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa vain 3 % kokonaan trans-muodossa olevan retinolin alkuperäisestä määrästä havaittiin emulsiosta. Tehdään johtopäätös, että öljy-veteen-emulsiolla, joka sisältää retinolia ja butyloitua hydroksitolueneja (BHT:a), öljyliukoista hapettumisenestoainetta, ei ole hyväksyttävää retinolin kemiallista stabiilisuutta.

Näyte B: 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa 87 % kokonaan trans-muodossa olevan retinolin alkuperäisestä määrästä havaittiin emulsiosta. 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa, vain 4 % kokonaan trans-muodossa olevan retinolin alkuperäisestä määrästä havaittiin emulsiosta. 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa, kokonaan trans-muodossa olevaa retinoiilihappoa ei havaittu lainkaan näytteestä B. 26 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa 57 % kokonaan trans-muodossa olevan retinolin alkuperäisestä määrästä havaittiin emulsiosta. Vedetään johtopäätös, että kokonaan trans-muodossa olevalla retinolilla öljy-veteen-emulsiossa, joka sisältää kokonaan trans-muodossa olevan retinolin, BHT:n ja dinat-

rium-EDTA:n (kelaatinmuodostajan), ei ole hyväksyttävää kemiallista stabiilisuutta.

Näyte C: 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa 60 % kokonaan trans-muodossa olevan retinolin alkuperäisestä määrästä havaittiin emulsiosta, kun taas 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa havaittiin 23 % kokonaan trans-muodossa olevasta retinolistä. Kun näytettä C oli varastoitu 13 viikkoa 50 °C:n lämpötilassa, kokonaan trans-muodossa olevaa retinolia ei havaittu lainkaan.

26 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa 42 % kokonaan trans-muodossa olevan retinolin alkuperäisestä määrästä havaittiin näytteestä C; 52 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa 31 % kokonaan trans-muodossa olevan retinolin alkuperäisestä konsentraatiosta säilyi näytteessä C.

Edellä esitettyjen vanhentamiskokeiden tuloksista vedetään johtopäätös, että kokonaan trans-muodossa olevan retinolin kemiallinen stabiilisuus öljy-veteen emulsiossa, joka sisältää kokonaan trans-muodossa olevan retinolin, öljyliukoisen hapettumisenestoaineen (BHT:n), vesiliukoisen hapettumisenestoaineen (askorbiinihapon) ja kelaatinmuodostajan (etyleenidiamiinitetraetikkahapon), on kaupallisesti epätyytyttävä.

25 Esimerkki II

Valmistettiin viisi retinolin (A-vitamiini)alkoholin) vesi-öljyyn (v/ö) emulsiota, joiden koostumukset painoprosentteina (paino/paino) esitetään taulukossa 2. Nämä emulsiot valmistettiin seuraavan menetelmän mukaisesti. Otsikon "Öljyfaasin ainekset" alla esitetyt ainekset lisättiin argonkaasuvaipassa sopivan kokoiseen dekanterilasiin, joka oli varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla sekoittimella, ja niitä kuumennettiin sekoittaen 80 °C:n lämpötilassa, kunnes ainekset olivat sekoittuneet tasaisesti. Otsikon "Vesipitoisen faasin ainek-

set" alla esitetyt ainekset lisättiin argonkaasuvaipassa erilliseen lasisäiliöön, joka oli varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla sekoittimella, ja niitä kuumennettiin sekoittaen 80 °C:n lämpötilassa, kunnes ainekset olivat sekoittuneet tasaisesti. Vesipitoisen faasin aineksien pH säädettiin arvoon 4,7 käyttäen 50-%:ista NaOH:a. Vesipitoisen faasin ainekset 80 °C:n lämpötilassa lisättiin öljyfaasin aineksiin, myös 80 °C:n lämpötilassa, sekoittaen vesi-öljyyn-emulsioon muodostamiseksi, jolloin tämä lisäysvaihe suoritettiin myös argonkaasuvaipassa. Argonkaasuvaipan käyttöä jatkettiin koko kuvatun valmistusmenetelmän ajan. Vesi-öljyyn-emulsio homogenoitiin ja jäähdytettiin noin 50 °C:n lämpötilaan sekoittaen. Sitten emulsioon lisättiin fenoksietanoli ja tuoksuaine. Sitten emulsioon lisättiin retinoli, jota jäähdytettiin vähitellen, kunnes lämpötila oli alle 40 °C. Vesi-öljyyn-emulsio siirrettiin argonkaasuvaipassa pieniin, umpipäisiin alumiiniputkiloihin, jotka rypyttiin välittömästi ja suljettiin tiiviisti korkilla. Emulsion valmistusprosessin kaikissa vaiheissa huolehdittiin siitä, että retinoli suojattiin joutumasta alttiiksi ultraviolettivalolle (UV-valolle). Kuten tässä aikaisemmin on mainittu, tämä voidaan toteuttaa sammuttamalla valot prosessialueelta tai toteuttamalla erilaiset käsittely- ja prosessivaiheet keltaisessa valossa.

Tauluko 2

Näyte nro	1*	2	3*	4*	5*
5	Vesipitoisen faasin ainekset				
	Deionisoitu vesi, q.s. 100 %	-	-	-	-
	Sorbitoli (70 %)	5,00	5,00	5,00	5,00
	Metyyliiparabeni	0,30	0,30	0,30	0,30
10	Askorbiinihappo	0,00	0,10	0,00	0,10
	EDTA	0,10	0,00	0,00	0,00
	Öljyfaasin ainekset				
	Kevyt kivennäisöljy	25,00	25,00	25,00	25,00
15	Propyyliiparabeni	0,20	0,20	0,20	0,20
	Elfacos C-26	6,00	6,00	6,00	6,00
	Elfacos E-200	5,00	5,00	5,00	5,00
	Elfacos ST-9	3,00	3,00	3,00	3,00
20	Stearoksitrimetyyli- silaani (Dow Corning 580 Wax)	1,00	1,00	1,00	1,00
	Dimetikoni, 50 Cstk	1,00	1,00	1,00	1,00
	BHT	0,00	0,05	0,00	0,05
	Fenoksietanoli (säilöntäaine)	1,00	1,00	1,00	1,00
25	Tuoksuaine	0,25	0,25	0,25	0,25
	Retinoli (kokonaan trans-), USP	0,345	0,345	0,345	0,345
	50-%:inen NaOH, q.s. pH = 4,7	-	-	-	-
30	Emulsiotyyppi	vesi/ öljy	vesi/ öljy	vesi/ öljy	vesi/ öljy

* Vertailevat esimerkit

Taulukon 2 vesi-öljyyn-emulsioita varastoitiin 50 °C:n lämpötilassa yhden (1) viikon tai kahden (2) vii-
 35 kon ajan ja sitten ne analysoitiin aikaisemmin kuvatun

HPLC-tekniikan avulla näytteissä jäljellä olevan retinolin määrän määrittämiseksi. Analyysin tulokset olivat seuraavat:

5

				Jäljellä olevan retinolin määrä % alkuperäisestä määrästä	
Taulukko 2	BHT	EDTA	Askor-	1 viikon	2 viikkoa
Näyte nro	paino-%	paino-%	biini happo	kestäneen vanhentamisen jälkeen 50 °C:ssa	kestäneen vanhentamisen jälkeen 50 °C:ssa
1	0,00	0,10	0,00	90	65
2	0,05	0,00	0,10	99	90
3	0,00	0,00	0,00	75	85
4	0,05	0,00	0,00	95	85
5	0,00	0,00	0,10	93,5	70

15

Edellä esitetyn kokeen tuloksista voidaan vetää seuraavat johtopäätökset:

Retinolin öljy-veteen emulsio, joka ei sisältänyt öljyliukoista hapettumisenestoainetta, vesiliukoista hapettumisenestoainetta eikä kelaatinmuodostajaa (taulukko 2, vertaileva näyte 3), säilytti vain 75 % retinolin alkuperäisestä määrästä yhden viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Analyysitulokset osoittivat, että kahden viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa 85 % retinolin alkuperäisestä määrästä oli jäljellä vertailevassa näytteessä 3. Tämän luvun, 85 %, ajateltiin olevan virheellinen ottaen huomioon tosiasia, että vain 75 % retinolin alkuperäisestä määrästä oli jäljellä yhden viikon kestäneen vanhentamisen jälkeen. Joka tapauksessa retinolin kemiallinen stabiilisuus on huono ja tätä emulsiota ei voida katsoa pohjaksi kaupalliselle tuotteelle, jolla on hyväksyttävä, pitkäaikainen retinolin kemiallinen stabiilisuus.

Retinolin vesi-öljyyn-emulsion, joka sisälsi vesiliukoisen hapettumisenestoaineen (askorbiinihapon), mutta ei sisältänyt öljyliukoista hapettumisenestoainetta eikä kelaatinmuodostajaa (taulukko 2, vertaileva näyte 5), havaittiin säilyttävän 93,5 % sen retinolin alkuperäisestä konsentraatiosta yhden viikon kestäneen vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Tämä edustaa jonkinlaista parannusta retinolin kemiallisessa stabiilisuudessa verrattuna taulukon 2 vertailevaan näytteeseen 3 samoissa varastointiolosuhteissa. Kuitenkin kahden viikon varastoinnin jälkeen 50 °C:n lämpötilassa vain 70 % retinolin alkuperäisestä määrästä oli jäljellä vertailevassa esimerkissä 5, taulukko 2. Ottaen huomioon stabiilisuuden nopea väheneminen ja matalat arvot taulukon 2 vertaileva näyte 5 ei voi olla pohjana kaupalliselle tuotteelle, jolla on hyväksyttävä, pitkäaikainen retinolin kemiallinen stabiilisuus.

Retinolin vesi-öljyyn-emulsion, joka sisälsi öljyliukoisen hapettumisenestoaineen (BHT:n), mutta ei sisältänyt kelaatinmuodostajaa eikä vesiliukoista hapettumisenestoainetta (taulukko 2, vertaileva näyte 4), havaittiin säilyttävän 95 % sen retinolin alkuperäisestä konsentraatiosta yhden viikon kestäneen vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa, ja arvo putoaa nopeasti 85 %:n matalaan arvoon kaksi viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen samassa lämpötilassa. Tämä edustaa jonkinlaista parannusta retinolin kemiallisessa stabiilisuudessa verrattuna taulukon 2 vertailevaan näytteeseen 3 ja vertailevaan näytteeseen 5. Ottaen huomioon retinolin konsentraatioiden nopea väheneminen kahden viikon jälkeen ja suhteellisen pienenä määränä säilynyt retinoli tuona aikana, taulukon 2 vertaileva näyte 4 ei voi olla pohjana kaupalliselle tuotteelle, jolla on hyväksyttävä, pitkäaikainen retinolin kemiallinen stabiilisuus.

Retinolin vesi-öljyyn-emulsion, joka sisälsi kelaatinmuodostajan (so. etyleenidiamiinitetraetikkahappo,

EDTA), mutta ei sisältänyt vesiliukoista hapettumisenestoainetta eikä öljyliukoista hapettumisenestoainetta (taulukko 2, näyte 1), havaittiin säilyttävän 90 % sen retinolin alkuperäisestä konsentraatiosta yhden viikon kestäneen vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa ja 65 % kaksi viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen samassa lämpötilassa. Tämä tarkoittaa huonoa kemiallista stabiilisuutta ja taulukon 2 näytteen 1 emulsio ei voi muodostaa pohjaa kaupalliselle tuotteelle, jolla on hyväksyttävä, pitkäaikainen retinolin kemiallinen stabiilisuus.

Retinolin vesi-öljyyn emulsion, joka sisälsi öljyliukoisen hapettumisenestoaineen (BHT:n) ja vesiliukoisen hapettumisenestoaineen (askorbiinihapon), mutta ei sisältänyt kelaatinmuodostajaa (taulukko 2, näyte 2), havaittiin säilyttävän 99 % sen retinolin alkuperäisestä konsentraatiosta yhden viikon kestäneen vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa ja 90 % kaksi viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen samassa lämpötilassa. Tämä tarkoittaa hyvää kemiallista stabiilisuutta ja siten taulukon 2 emulsionäyte 2 voisi muodostaa pohjan kaupalliselle tuotteelle, jolla on hyväksyttävä, pitkäaikainen retinolin kemiallinen stabiilisuus.

Yhteenvetona retinolia sisältävien vesi-öljyyn-emulsioiden havaittiin olevan sopimattomia, kun kemiallista stabilointijärjestelmää ei käytetty (vertaileva näyte 3), kun käytettiin vain kelaatinmuodostajaa (vertaileva näyte 1), kun vain öljyliukoista hapettumisenestoainetta käytettiin (vertaileva näyte 4) tai kun vain vesiliukoista hapettumisenestoainetta käytettiin (vertaileva näyte 5). Yllättäen ja täysin meille tuntemattomista syistä tällöin käytettäessä sekä vesiliukoista että öljyliukoista hapettumisenestoainetta (näyte 2) tulokseksi saatu koostumus osoitti kemiallista stabiilisuutta.

Esimerkki III

Valmistettiin retinolia sisältävät vesi-öljyyn-emulsiot, joilla oli taulukossa 3 annetut koostumukset.

Nämä emulsiot valmistettiin käyttäen samaan yleistä menetelmää, jota käytettiin taulukossa 2 annettujen vesi-öljyyn-emulsioiden valmistamiseksi. Sen jälkeen kun vesifaasin ainekset oli lisätty öljyfaasin aineksiin, kuten edellä on kuvattu, jäljelle jääneet ainekset lisättiin tulokseksi saatuun vesi-öljyyn-emulsioon taulukossa 3 annetussa järjestyksessä retinolin ollessa viimeinen lisätty aineosa. Kuten aikaisemmin on esitetty, emulsiot valmistettiin argonkaasuvaipassa (voitaisiin käyttää muitakin inerttejä kaasuja, esimerkiksi typpeä tai hiilidioksidia, jos halutaan), jotta minimoitiin mahdollisuus, että happea olisi sekoittunut mukaan erilaisten sekoitusvaiheiden aikana. Suoritettiin toimenpiteet (kuten edellä on kuvattu), jotta minimoitiin retinolin joutuminen UV-valon vaikutuksen alaiseksi.

Taulukko 3

Näyte nro 1 2 3

5 Vesipitoisen faasin ainekset

Deionisoitu vesi, q.s. 100 %	-	-	-
Sorbitoli (70 %) liuos	5,00	5,00	5,00
Metyyliiparabeni	0,30	0,30	0,30
Propyyliiparabeni	0,20	0,00	0,00
EDTA	0,00	0,10	0,10
Askorbiinihappo	0,00	0,10	0,10

10 Öljyfaasin ainekset

Elfacos E-200	5,00	5,00	5,00
Elfacos ST-9	3,00	3,00	3,00
Elfacos C-26	5,00	6,00	6,00
Mineraaliöljy	25,00	25,00	25,00
BHT	0,05	0,00	0,05
Stearoksitrimetyyli- silaani (Dow Corning 580 Wax)	1,00	1,00	1,00
Dimetikoni, 50 Cstk	1,00	1,00	1,00
Propyyliiparabeni	0,00	0,20	0,20
Dowicil 200 (säilöntäaine)	0,10	0,10	0,10
EDTA, dinatriumsuola	0,10	0,00	0,00
Tuoksuaine	0,25	0,25	0,25
Retinoli (A-vitamiini- alkoholi), USP	0,86	0,345	0,345
50-%:inen NaOH, q.s., pH = 4,7	-	-	-
Emulsiotyyppi	vesi/ öljy	vesi/ öljy	vesi/ öljy

25

30

Taulukon 3 vesi-öljyyn-emulsioita varastoitiin eri pituisia aikoja eri lämpötiloissa ja sitten ne analysoitiin edellä kuvatun HPLC-tekniikan avulla emulsioissa jäljellä olevan retinolin määrän määrittämiseksi. Näiden ko-

5 keiden tulokset olivat seuraavat:

Taulukko 3 Näyte nro	BHT paino-%	EDTA paino-%	Askor- biini happo paino-%	13 viikon vanhentamisen jälkeinen %-määrä alku- peräisestä retinolimäärästä		
				21°C	40°C	50°C
1	0,05	0,10	0,00	97	89	83
2	0,00	0,10	0,10	93	89	•
3	0,05	0,10	0,10	100	96	94

* Tulosta ei ole saatavilla

15 Edellä esitetyistä koetuloksista voidaan nähdä, että vesi-öljyyn-emulsiot, jotka sisältävät retinolin, kelaatinmuodostajan ja joko vesiliukoisen hapettumisenesto-

20 toaineen tai öljyliukoisen hapettumisenestoaineen, säilyttävät enemmän kuin 90 % retinolin alkuperäisestä konsentraatiosta 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C). Nämä samat emulsiot säilyttävät vähintään noin 89 % retinolin alkuperäisestä konsentraatiosta 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa.

25 Lisäksi voidaan nähdä, että vesi-öljyyn-emulsion, joka sisälsi retinolin, kelaatinmuodostajan, vesiliukoisen hapettumisenestoaineen ja öljyliukoisen hapettumisenestoaineen (taulukko 3, näyte 3), havaittiin säilyttävän 100 % retinolin alkuperäisestä konsentraatiosta 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa, 96 % retinolin alkuperäisestä määrästä 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 94 % retinolin alkuperäisestä määrästä 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Saman emulsion havaittiin säilyttävän 97 % retinolin alkuperäisestä määrästä 26

35

- viikkoa kestäneen varastoinnin jälkeen 21 °C:n lämpötilassa, 92 % retinolin alkuperäisestä määrästä 26 viikkoa kestäneen varastoinnin jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 95,3 % retinolin alkuperäisestä määrästä 52 viikkoa kestäneen varastoinnin jälkeen huoneenlämpötilassa.

Esimerkki IV

- Valmistettiin kaksi vesi-öljyyn-emulsiota, joista toinen sisälsi retinyyliasettaattia ja toinen sisälsi retinyylipalmitaattia ja joiden koostumukset painoprosentteina (paino/paino) esitetään taulukossa 4, näytteet 3 ja 4 vastaavassa järjestyksessä. Nämä kaksi vesi-öljyyn-emulsiota valmistettiin käyttäen samaa yleistä menetelmää, jota käytettiin taulukoissa 2 ja 3 esitettyjen vesi-öljyyn-emulsioiden valmistamiseksi.

- Vertailutarkoituksia varten valmistettiin kaksi öljy-veteen-emulsiota, joista toinen sisälsi retinyyliasettaattia ja toinen sisälsi retinyylipalmitaattia ja joiden koostumukset painoprosentteina (paino/paino) esitetään taulukossa 4, vertailevat näytteet 1 ja 2, vastaavassa järjestyksessä. Nämä kaksi öljy-veteen-emulsiota valmistettiin käyttäen samaa yleistä menetelmää, jota käytettiin taulukossa 1 esitettyjen öljy-veteen-emulsioiden valmistamiseksi.

Taulukko 4

Näyte nro
Vesipitoisen faasin ainekset^{1*} 2* 3 4

5

Deionisoitu vesi, q.s. 100 %	-	-	-	-
Sorbitoli (70 %) liuos	0.00	0.00	5.00	5.00
Metyyliiparabeni	0.15	0.15	0.30	0.30
EDTA, Na ₂	0.10	0.10	0.10	0.10
Askorbiinihappo (AA)	0.10	0.10	0.10	0.10
Carbopol 934	0.50	0.50	0.00	0.00
Propyleeniglykoli	4.00	4.00	0.00	0.00

10

Öljyfaasin ainekset

15

Elfacos E-200	0.00	0.00	5.00	5.00
Elfacos ST-9	0.00	0.00	3.00	3.00
Elfacos C-26	0.00	0.00	6.00	6.00
Mineraaliöljy	0.00	0.00	25.00	25.00
BHT	0.02	0.02	0.05	0.05
Stearoksitrimetyyli- silaani /Dow Corning (580 Wax)	0.00	0.00	1.00	1.00
Dimetikoni, 50 Cstk	1.00	1.00	1.00	1.00
Propyyliiparabeni	0.10	0.10	0.20	0.20
Butyyliiparabeni	0.05	0.05	0.00	0.00
Seos A	8.75	8.75	0.00	0.00
Arlacel 60	0.80	0.80	0.00	0.00
Tween 61	1.20	1.20	0.00	0.00

20

25

30

Dowicil 200	0.00	0.00	0.10	0.10
Bentsyylialkoholi	0.30	0.30	0.00	0.00
Tuoksuaine	0.25	0.25	0.25	0.25
Retinyylipalmitaatti	0.00	0.64	0.00	0.76
Retinyyliasetatti	0.397	0.00	0.45	0.00
50-%:inen NaOH, q.s. pH = 4,7	-	-	-	-
Emulsiotyyppi	öljy/ vesi	öljy/ vesi	vesi/ öljy	vesi/ öljy

35

* Vertaileva

Edellä esitetyssä taulukossa 4 seos A koostui 1,50 g:sta myristyyli-myristaattia, 1,25 g:sta öljyhappoa (Emersol 228), 1,25 g:sta glyseryylis-tearaattia (Emerest 2400), 1,25 g:sta steariinihappoa (Emersol 132), 1,00 g:sta isopropyylipalmitaattia, 1,00 g:sta stearoksi-trimetyylisilaania (Dow Corning 580 Wax), 0,50 g:sta syn-teettistä mehiläisvahaa, 0,50 g:sta stearyylialkoholua ja 0,50 g:sta setyylialkoholia. Seos A valmistettiin yhdistä-mällä mainitut ainekset lasisäiliössä, sekoittamalla kuu-mentaen, kunnes kaikki ainekset olivat tulleet nestemäi-siksi ja sekoittuneet tasaisesti, kaatamalla nestemäinen seos mataliin säiliöihin ja antamalla seoksen jäähtyä ym-päröivään lämpötilaan.

Nämä neljä emulsiota pakattiin suljettuihin, 56,7 g:n alumiiniputkiloihin, minkä jälkeen niitä varas-toitiin eri pituisia aikoja eri lämpötiloissa. Emulsiot analysoitiin käyttäen aikaisemmin mainittua analyttistä HPLC-menetelmää läsnä olevan retinyyli-esterin määrän mää-rittämiseksi erilaisten varastointiaikojen jälkeen. Kokei-den tulokset olivat seuraavat:

Koetulokset

Taulukko 4 Näyte nro	Emulsio- tyyppi	BHT- paino-%	EDTA- paino-%	Askor- biini- happo AA paino-%	Jäljellä oleva retinyyli- esterin määrä % alkuperäisestä määrästä
1	öljy/vesi	0.02	0.10	0.10	1 % 6 päivän kuluttua 50 °C:ssa
2	öljy/vesi	0.02	0.10	0.10	27 % 6 päivän kuluttua 50 °C:ssa
3	vesi/öljy	0.05	0.10	0.10	91 % 13 viikon kuluttua 21 °C:ssa 58 % 13 viikon kuluttua 40 °C:ssa 16 % 13 viikon kuluttua 50 °C:ssa
4	vesi/öljy	0.05	0.10	0.10	100 % 13 viikon kuluttua 21 °C:ssa 96 % 13 viikon kuluttua 40 °C:ssa 85 % 13 viikon kuluttua 50 °C:ssa 97.3 % 26 viikon kuluttua 21 °C:ssa 90 % 26 viikon kuluttua 40 °C:ssa 94 % 52 viikon kuluttua 21 °C:ssa

Kuten edellä esitetyistä koetuloksista voidaan näh-dä, öljy-veteen-emulsiot, jotka sisälsivät retinyyliase-

taatin, BHT:n, askorbiinihapon ja EDTA:n (taulukko 4, vertaileva näyte 1), säilyttivät vain yhden (1) prosentin retinyyliasetaatin alkuperäisestä määrästä 6 päivää kestäneen vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Siten
5 nähdään, että retinyyliasetaatin kemiallinen stabiilisuus öljy-veteen-emulsiossa on hyvin huono. Toisaalta retinyyliasetaatin kemiallisen stabiilisuuden havaittiin olevan erittäin hyvä vesi-öljyyn-emulsioissa, jotka sisälsivät retinyyliasetaatin, BHT:n, askorbiinihapon ja EDTA:n (taulukko 4, näyte 3). Koetulokset osoittavat, että kun retinyyliasetaatin on formuloitu mainittuun vesi-öljyyn-emulsioon, 91 % retinyyliasetaatin alkuperäisestä määrästä säilyy 13 viikkoa kestävässä varastoinnin jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C), 58 % retinyyliasetaatin alkuperäisestä määrästä säilyy 13 viikkoa kestävässä varastoinnin jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 16 % retinyyliasetaatin alkuperäisestä määrästä säilyy 13 viikkoa kestävässä varastoinnin jälkeen 50 °C:n lämpötilassa.

Koetuloksista voidaan myös nähdä, että öljy-veteen
20 emulsio, joka sisälsi retinyyliipalmitaatin, BHT:n, askorbiinihapon ja EDTA:n (taulukko 2, vertaileva näyte 2), säilytti vain 27 % retinyyliipalmitaatin alkuperäisestä määrästä 6 päivän vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Siten nähdään, että retinyyliipalmitaatin kemiallinen stabiilisuus öljy-veteen-emulsiossa ei ole tyydyttävä. Sitä vastoin retinyyliipalmitaatin kemiallisen stabiilisuuden havaittiin olevan erinomainen vesi-öljyyn-emulsiossa, joka sisälsi retinyyliipalmitaatin, BHT:n, askorbiinihapon ja EDTA:n (taulukko 4, näyte 4). Kuten voidaan
25 nähdä koetuloksista, kun retinyyliipalmitaatti oli formuloitu mainittuun vesi-öljyyn-emulsioon, 100 %, 96 % ja 85 % retinyyliipalmitaatin alkuperäisestä määrästä säilyi 13 viikkoa kestävässä vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C), 40 °C:n ja 50 °C:n lämpötilassa, vastaavassa järjestyksessä. Retinyyliipalmitaatin alkuperäisestä
30
35

määrästä havaittiin säilyvän 97,3 % 26 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C) ja 90 % 40 °C:n lämpötilassa. Retinyylipalmitaatin alkuperäisestä määrästä havaittiin säilyvän 94 % 52 viikon vanhentamisen jälkeen

5 huoneenlämpötilassa (21 °C).

Esimerkki V

Valmistettiin vesi-öljyyn-voidekoostumus seuraavan menetelmän mukaisesti. Sopivan kokoisessa dekantterilasis-
sa, jota pidettiin argonkaasuvaipassa ja joka oli varus-
10 tettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla sekoittimella, 250 g kivennäisöljyä, 2 g propyyliparabena, 60 g Elfacos C-26:tta, 50 g Elfacos E200:aa, 30 g Elfacos ST-9:ää, 10 g stearoksitrimetyylisilaania, 10 g dimetikonia (50 cstk) ja 0,5 g butyloitua hydroksitolueenia (BHT)

15 kuumennettiin 80 °C:n lämpötilaan ja sekoitettiin. Erillisessä lasisäiliössä, jota myös pidettiin argonkaasuvaipassa ja joka oli varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla sekoittimella, sekoitettiin noin 520 g deionisoitua vettä, 50 g sorbitoliliuosta, 70-%:ista, 3 g metyyli-
20 liparabena, 1 g dinatriumedetaattia ja 1 g askorbiinihappoa, seoksen pH säädettiin arvoon 4,7 laimean natriumhydroksidin avulla, se kuumennettiin 80 °C:n lämpötilaan ja sitten se lisättiin ensimmäiseen seokseen sekoittaen ja argonkaasuvaipassa vesi-öljyyn-emulsion muodostamiseksi.

25 Emulsio homogenoitiin ja jäähdytettiin noin 50 °C:n lämpötilaan sekoittaen ja pitäen argonkaasuvaipassa. Lisättiin 1 g Dowicil 200 -säilöntäainetta ja 2,5 g tuoksuainetta ja sitten 3,45 g retinolia. Lisättiin deionisoitua vettä, jotta erän painoksi saatiin 1 000 g, ja erää sekoitettiin
30 argonkaasuvaipassa, kunnes se saatiin yhtenäiseksi, lämpötilan ollessa alle 40 °C. Valmiilla erällä täytettiin umpipäiset alumiiniputkilot argonkaasuvaipassa ja erän koostumus oli seuraava:

	Aineosa	Paino-%
	Kivennäisöljy	25,000
5	Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti (Elfacos C26)	6,000
	Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
	Metoksi PEG-22/dodekyyliglykolisekapoly- meeri (Elfacos E200)	5,000
10	PEG-45/dodekyyliglykolisekapolymeeri (El- facos ST9)	3,000
	Stearoksitrimetyylisilaani	1,000
	Dimetikoni (50 cstk)	1,000
15	A-vitamiinialkoholi (retinoli)*	0,345
	Metyyliparabeni	0,300
	Tuoksuaine	0,250
	Propyyliparabeni	0,200
20	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
	Dinatriumedetaatti	0,100
	Askorbiinihappo	0,100
25	Butyloitu hydroksitolueeni	0,050
	50-%:ista NaOH:n vesiliuosta q.s. pH-ar- voon 4,7	
	Deionisoitua vettä q.s. 100,000:n saakka	
30	* kaikki trans-muodossa (USP)	
35	Tulokseksi saadun vesi-öljyyn-emulsion havaittiin säilyttävän 100 % retinolin alkuperäisestä määrästä 4 viikkoa kestävän vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C). Retinolin alkuperäisestä määrästä säilyi 97,8 % 4 viikkoa kestävän vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilas-	

sa ja 96,6 % alkuperäisestä määrästä säilyi 4 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Emulsio säilytti 13 viikon vanhentamisen jälkeen seuraavat prosenttiosuudet retinolin alkuperäisestä määrästä: 99,1 % huoneenlämpötilassa, 96,2 % 40 °C:n lämpötilassa ja 94 % 50 °C:n lämpötilassa. Emulsio säilytti 26 viikon vanhentamisen jälkeen seuraavat prosenttiosuudet retinolin alkuperäisestä määrästä: 97 % huoneenlämpötilassa ja 92 % 40 °C:n lämpötilassa. Tämä edustaa retinolin erinomaista kemiallista stabiilisuutta.

Esimerkki VI

Valmistettiin esimerkin V menetelmän mukaisesti vesi-öljyyn-voidekoostumus, jossa retinolin määrä nostettiin 1,25 paino-%:iin ja joka koostui seuraavista aineksista:

Aineosa	Paino-%
Kivennäisöljy	25,000
Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti (Elfacos C26)	5,000
Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
Metoksi PEG-22/dodekyyliglykolisekapoly- meeri (Elfacos E200)	5,000
PEG-45/dodekyyliglykolisekapolymeeri (El- facos ST9)	3,000
Stearoksitrimetyylisilaani	1,000
Dimetikoni (50 cstk)	1,000
A-vitamiinialkoholi (retinoli)*	1,250
Metyyliparabeni	0,300
Tuoksuaaine	0,250
Propyyliparabeni	0,200

	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
	Dinatriumedetaatti	0,100
	Askorbiinihappo	0,100
5	Butyloitu hydroksitolueeni	0,100
	50-%:ista NaOH:n vesiliuosta q.s. pH-arvoon 4,7	
	Deionisoitua vettä q.s. 100,000:n saakka	
10	* kaikki trans-muodossa (USP)	
	Tulokseksi saatu vesi-öljyyn-emulsio säilytti 93 % retinolin alkuperäisestä määrästä 13 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C).	
	Esimerkki VII	
15	Valmistettiin esimerkin V mukaisesti vesi-öljyyn-voidekoostumus, jossa butyloitu hydroksitolueeni korvattiin 0,5 g:lla propyyliigallaattia ja askorbiinihappo jätettiin pois. Koostumus sisälsi seuraavat ainekset:	
20	Aineosa	Paino-%
	Kivennäisöljy	25,000
	Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti (Elfacos C26)	5,000
25	Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
	Metoksi PEG-22/dodekyyli glykolisekapolymeri (Elfacos E200)	5,000
	PEG-45/dodekyyli glykolisekapolymeri (Elfacos ST9)	3,000
30	Stearoksitrimetyylisilaani	1,000
	Dimetikoni (50 cstk)	1,000
	A-vitamiinialkoholi (retinoli)	0,345
35	Metyyliparabeni	0,300

	Tuoksuaine	0,250
	Propyyliparabeni	0,200
	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
5	Dinatriumedetaatti	0,100
	Propyyligallaatti	0,050
	Butyloitu hydroksitolueeni	0,000
	Askorbiinihappo	0,000
10	50-%:inen NaOH:n vesiliuos q.s. pH-arvoon 4,7	
	Tislattua vettä q.s. 100,000:n saakka	
15	Tulokseksi saatu vesi-öljyyn-emulsiokoostumus oli kellertävä vesi-öljyyn-voide, jonka havaittiin säilyttävän 91 % alkuperäisestä retinolin konsentraatiosta 2 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C), 84,8 % 2 viikon vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja	
20	86,8 % 2 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Emulsion havaittiin säilyttävän 79 % retinolin alkuperäisestä määrästä 8 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C), 58 % 8 viikon vanhentamisen jälkeen	
25	40 °C:n lämpötilassa ja 65 % 8 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Emulsion havaittiin säilyttävän 77 % retinolin alkuperäisestä määrästä 13 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa, 78 % 13 viikon vanhentamisen jälkeen	
30	40 °C:n lämpötilassa ja 59 % 13 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa.	
	Esimerkki VIII	
35	Valmistettiin esimerkin V menetelmän mukaisesti vesi-öljyyn-voidekoostumus, jossa butyloitu hydroksitolueeni korvattiin 0,5 g:lla nordihydroguaiaretiinihapolla ja askorbiinihappo jätettiin pois. Koostumus sisälsi seuraavat ainekset:	

	Aineosa	Paino-%
	Kivennäisöljy	25,000
5	Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti (Elfacos C26)	5,000
	Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
	Metoksi PEG-22/dodekyyliglykolisekapoly- meeri (Elfacos E200)	5,000
10	PEG-45/dodekyyliglykolisekapolymeeri (El- facos ST9)	3,000
	Stearoksitrimetyyllisilaani	1,000
	Dimetikoni (50 cstk)	1,000
15	A-vitamiinialkoholi (retinoli)*	0,345
	Metyyliparabeni	0,300
	Tuoksuaine	0,250
20	Propyyliparabeni	0,200
	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
	Dinatriumedetaatti	0,100
	Nordihydroguaiaretiinihappo	0,050
25	Butyloitu hydroksitolueeni	0,000
	Askorbiinihappo	0,000
	50-%:ista NaOH:n vesiliuosta q.s. pH-ar- voon 4,7	
30	Deionisoitua vettä q.s. 100,000:n saakka	
	* kaikki trans-muodossa (USP)	

35 Tulokseksi saadun vesi-öljyyn-emulsiokoostumuksen
havaittiin säilyttävän 96,8 % retinolin alkuperäisestä
määrästä 2 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilas-

sa (21 °C), 87,6 % 2 viikon vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 91,2 % 2 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Koostumuksen havaittiin säilyttävän 91,2 % retinolin alkuperäisestä määrästä 8 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa, 72,6 % 8 viikon vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 50,8 % 8 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Koostumuksen havaittiin säilyttävän 91,6 % retinolin alkuperäisestä määrästä 13 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa, 69,0 % 13 viikon vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 59,3 % 13 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa.

Esimerkki IX

Valmistettiin esimerkin V mukaisesti vesi-öljyyn-voidekoostumus, jossa askorbiinihappo korvattiin 0,5 g:lla monotioglyserolia ja butyloitu hydroksitolueeni jätettiin pois. Koostumus sisälsi seuraavat ainekset:

	Aineosa	Paino-%
20	Kivennäisöljy	25,000
	Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti (Elfacos C26)	5,000
25	Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
	Metoksi PEG-22/dodekyyliglykolisekapoly- meeri (Elfacos E200)	5,000
	PEG-45/dodekyyliglykolisekapolymeeri (El- facos ST9)	3,000
30	Stearoksitrimetyylisilaani	1,000
	Dimetikoni (50 cstc)	1,000
	A-vitamiinialkoholi (retinoli)*	0,345
35	Metyyliparabeni	0,300

	Tuoksuaine	0,250
	Propyyliparabeni	0,200
	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
5	Dinatriumedetaatti	0,100
	Monotioglyseroli	0,050
	Butyloitu hydroksitolueeni	0,000
	Askorbiinihappo	0,000
10	50-%:ista NaOH:n vesiliuosta q.s. pH-arvoon 4,7	
	Deionisoitua vettä q.s. 100,000:n saakka	
	* kaikki trans-muodossa (USP)	
15	Tulokseksi saadun vesi-öljyyn-emulsiokoostumuksen havaittiin säilyttävän 92,8 % retinolin alkuperäisestä määrästä 4 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C), 92,8 % 4 viikon vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 90,4 % 4 viikon vanhentamisen jälkeen	
20	50 °C:n lämpötilassa. Koostumuksen havaittiin säilyttävän 90,8 % retinolin alkuperäisestä määrästä 8 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa, 82,4 % 8 viikon vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 65,3 % 8 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Koostumuksen	
25	havaittiin säilyttävän 80 % retinolin alkuperäisestä määrästä 13 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa, 62,3 % 13 viikon vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 65,7 % 13 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa.	
30	Esimerkki X	
	Valmistettiin esimerkin V mukaisesti vesi-öljyyn-voidekoostumus, jossa askorbiinihappo korvattiin 1,0 g:lla natriummetabisulfiittia ja joka sisälsi seuraavat aine-	
35	set:	

	Aineosa	Paino-%
	Kivennäisöljy	25,000
5	Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti (Elfacos C26)	5,000
	Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
	Metoksi PEG-22/dodekyyliglykolisekapoly- meeri (Elfacos E200)	5,000
10	PEG-45/dodekyyliglykolisekapolymeeri (El- facos ST9)	3,000
	Stearoksitrimetyylisilaani	1,000
	Dimetikoni (50 cstk)	1,000
15	A-vitamiinialkoholi (retinoli)*	1,250
	Metyyliparabeni	0,300
	Tuoksuaine	0,250
20	Propyyliparabeni	0,200
	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
	Dinatriumedetaatti	0,100
	Natriummetabisulfiitti	0,100
25	Butyloitu hydroksitolueeni	0,100
	Askorbiinihappo	0,000
	50-%:ista NaOH:n vesiliuosta q.s. pH-ar- voon 4,7	
30	Deionisoitua vettä q.s. 100,000:n saakka	
	* kaikki trans-muodossa (USP)	

35 Koostumuksen havaittiin säilyttävän 96 % retinolin
alkuperäisestä määrästä 13 viikon vanhentamisen jälkeen.

Esimerkki XI

Valmistettiin esimerkin V mukaisesti vesi-öljyyn-voidekoostumus, jossa askorbiinihappo korvattiin 0,5 g:lla natriumformaldehydisulfoksilaattia ja butyloitu hydroksitolueeni jätettiin pois. Koostumus sisälsi seuraavat ainekset.

	Aineosa	Paino-%
	Kivennäisöljy	25,000
10	Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti (Elfacos C26)	5,000
	Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
15	Metoksi PEG-22/dodekyyliglykolisekapolymeri (Elfacos E200)	5,000
	PEG-45/dodekyyliglykolisekapolymeri (Elfacos ST9)	3,000
	Stearoksitrimetyylisilaani	1,000
20	Dimetikoni (50 cstk)	1,000
	A-vitamiinialkoholi (retinoli)*	0,375
	Metyyliparabeni	0,300
25	Tuoksuaine	0,250
	Propyyliparabeni	0,200
	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
	Dinatriumedetaatti	0,100
30	Natriumformaldehydisulfoksilaatti	0,050
	Butyloitu hydroksitolueeni	0,000
	Askorbiinihappo	0,000
35	50-%:ista NaOH:n vesiliuosta q.ḡ. pH-arvoon 4,7	

Deionisoitua vettä q.s. 100,000:n saakka

* kaikki trans-muodossa (USP)

Tulokseksi saadun vesi-öljyyn-emulsiokoostumuksen
 5 havaittiin säilyttävän 92,4 % retinolin alkuperäisestä
 määrästä 4 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilas-
 sa (21 °C), 98 % 4 viikon vanhentamisen jälkeen 40 °C:n
 lämpötilassa ja 92 % 4 viikon vanhentamisen jälkeen
 50 °C:n lämpötilassa. Koostumuksen havaittiin säilyttävän
 10 84,4 % retinolin alkuperäisestä määrästä 8 viikon vanhen-
 tamisen jälkeen huoneenlämpötilassa, 84,4 % 8 viikon van-
 hentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilassa ja 75,7 % 8 viikon
 vanhentamisen jälkeen 50 °C:n lämpötilassa. Koostumuksen
 havaittiin säilyttävän 80 % retinolin alkuperäisestä mää-
 15 rästä 13 viikon vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa,
 72,5 % 13 viikon vanhentamisen jälkeen 40 °C:n lämpötilas-
 sa ja 72,1 % 13 viikon vanhentamisen jälkeen 50 °C:n läm-
 pötilassa.

Esimerkki XII

20 Valmistettiin esimerkin V mukaisesti vesi-öljyyn-
 voidekoostumus, jossa askorbiinihappo korvattiin 0,5 g:lla
 1,4-diatsobisyyklo-(2,2,2)-oktaania ja butyloitu hydroksi-
 tolueeni jätettiin pois. Koostumus sisälsi seuraavat ai-
 neokset:

25	Aineosa	Paino-%
	Kivennäisöljy	25,000
	Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti	5,000
30	(Elfacos C26)	
	Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
	Metoksi PEG-22/dodekyyliglykolisekapoly- meeri (Elfacos E200)	5,000
35	PEG-45/dodekyyliglykolisekapolymeeri (El- facos ST9)	3,000

	Stearoksitrimetyyllisilaani	1,000
	Dimetikoni (50 cstk)	1,000
	A-vitamiinialkoholi (retinoli)*	0,375
5	Metyyliparabeni	0,300
	Tuoksuaine	0,250
	Propyyliparabeni	0,200
10	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
	Dinatriumedetaatti	0,100
	1,4-diatsobisyyklo-(2,2,2)-oktaani	0,050
	Butyloitu hydroksitolueeni	0,000
15	Askorbiinihappo	0,000
	50-%:ista NaOH:n vesiliuosta q.s. pH-arvoon 4,7	
	Deionisoitua vettä q.s. 100,000:n saakka	
20	* kaikki trans-muodossa (USP)	

25 Tulokseksi saatu vesi-öljyyn-emulsiokoostumus oli kellertävä voide ja sen havaittiin säilyttävän 91,8 % retinolin alkuperäisestä määrästä 13 viikkoa kestäneen vanhentamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (21 °C).

Seuraavat esimerkit kuvaavat vielä lisäksi tämän keksinnön suoritusmuotoja.

Esimerkki XIII

30 Valmistettiin esimerkin V mukaisesti vesi-öljyyn-voidekoostumus, joka sisälsi seuraavat ainekset:

	Aineosa	Paino-%
	Kivennäisöljy	25,000
35	Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti (Elfacos C26)	5,000

	Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
	Metoksi PEG-22/dodekyyliglykolisekapoly-	5,000
5	meeri (Elfacos E200)	
	PEG-45/dodekyyliglykolisekapolymeeri (El-	3,000
	facos ST9)	
	Stearoksitrimetyylisilaani	1,000
10	Dimetikoni (50 cstk)	1,000
	A-vitamiinialkoholi (retinoli)*	0,125
	Metyyliparabeni	0,300
	Tuoksuaine	0,250
15	Propyyliparabeni	0,200
	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
	Dinatriumedetaatti	0,100
20	Natriumbisulfiitti	0,100
	Butyloitu hydroksitolueeni	0,100
	50-%:ista NaOH:n vesiliuosta q.s. pH-ar-	
	voon 4,7	
25	Deionisoitua vettä q.s. 100,000:n saakka	
	* kaikki trans-muodossa (USP)	

30 Tulokseksi saatu vesi-öljyyn-emulsio oli kellertävä
voide.

Esimerkki XIV

35 Valmistettiin esimerkin V mukaisesti vesi-öljyyn-
voidekoostumus lisäten 20 g piidioksidia kivennäisöljyn
sisältävään faasiin, jolloin koostumus sisälsi seuraavat
ainekset:

	Aineosa	Paino-%
	Kivennäisöljy	25,000
5	Hydroksioktakosanyylihydroksistearaatti (Elfacos C26)	6,000
	Sorbitoliliuos, 70-%:inen	5,000
	Metoksi PEG-22/dodekyyliglykolisekapoly- meeri (Elfacos E200)	5,000
10	PEG-45/dodekyyliglykolisekapolymeeri (El- facos ST9)	3,000
	Piidioksidi	2,000
	Stearoksitrimetyyllisilaani	1,000
15	Dimetikoni (50 cstk)	1,000
	A-vitamiinialkoholi (retinoli)*	0,345
	Metyyliparabeni	0,300
20	Tuoksuaine	0,250
	Propyyliparabeni	0,200
	Quaternium 15 (Dowicil 200)	0,100
	Dinatriumedetaatti	0,100
25	Askorbiinihappo	0,100
	Butyloitu hydroksitolueeni	0,050
	50-%:ista NaOH:n vesiliuosta q.s. pH-ar- voon 4,7	
30	Deionisoitua vettä q.s. 100,000:n saakka	
	* kaikki trans-muodossa (USP)	
35	Tulokseksi saatu vesi-öljyyn-emulsiokoostumus oli kellertävä voide.	

Esimerkki XV

Valmistettiin retinolivoidekoostumus seuraavan menetelmän mukaisesti. Sopivan kokoisessa dekantterilasissa, joka oli argonkaasuvaipassa ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla sekoittimella, kuumennettiin 10 g PVP/eikoseenisekapolymeeria, 5 g fenoksietanolia, 2,45 g polysorbaatti 20:ntä, 1,54 g dimetikonua, 10 g Arlacel 481:tä, 25 g PEG-7 -hydrattua risiiniöljyä, 15 g C12-15 -alkoholien bentsoaattia, 85 g setearyylioktanoaattia, 20 g piidioksidia ja 0,25 BHT:a 80 °C:n lämpötilaan ja sekoitettiin. Erillisessä lasisäiliössä, joka oli myös argonkaasuvaipassa ja varustettu ruostumattomasta teräksestä valmistetulla sekoittimella, sekoitettiin noin 325 g puhdistettua vettä, USP, 0,5 g askorbiinihappoa, 0,5 g dinatrium-EDTA:a ja 1,5 g ksantaanikumia, seoksen pH säädettiin arvoon 4,7 laimean natriumhydroksidin avulla (q.s.), seos kuumennettiin 80 °C:n lämpötilaan ja lisättiin ensimmäiseen seokseen sekoittaen vesi-öljyyn-emulsion muodostamiseksi. Emulsio homogenoitiin hiukkaskoon pienentämiseksi edelleen ja tuote jäähdytettiin noin 50 °C:n lämpötilaan sekoittaen normaalisti. Lisättiin 0,25 g tuoksuainetta ja 0,9285 g retinolia ja puhdistettua vettä, jotta erän painoksi saatiin 500 g. Erää sekoitettiin, kunnes se saatiin yhtenäiseksi, lämpötilan ollessa noin 40 °C. Valmiilla erällä täytettiin umpipäiset alumiiniputkilot argonkaasuvaipassa. Koostumus oli pehmeä, kellertävä voide ja sillä oli seuraava koostumus:

	Aineosa	Paino-%
30	Puhdistettu vesi	100,00
	C12-15 alkoholien bentsoaatti (Finsolv TN)	3,00
35	PEG-7 -hydrattu risiiniöljy (Arlacel 989)	5,00

	Piidioksidi (Cab-O-Sil M5)	4,00
	Setearyylioktanoaatti (Crodamol CAP)	17,00
5	Arlacel 481	2,00
	PVP/eikoseenisekapolymeeri (Ganex V 220)	2,00
	Fenoksietanoli (Emeressence 1160)	1,00
	Polysorbaatti 20 (Tween 21)	0,49
10	Dimetikoni 50 cstk	0,308
	Ksantaanikumi (Keltrol)	0,30
	Retinol (kaikki trans-muodossa), USP	0,1857
15	Askorbiinihappo	0,10
	EDTA-Na ₂	0,10
	NaOH	0,05
20	BHT	0,05
	Tuoksuaine	

25 Alan ammattimiehille ovat ilmeisiä tämän keksinnön muut piirteet ja suorituseritykset, joita ei ole erikseen lueteltu ja jotka kaikki voidaan saada aikaan poikkeamatta seuraavissa patenttivaatimuksissa määritellyn keksinnön hengestä ja piiristä.

Patenttivaatimukset

1. Kosmeettinen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vesi-öljyyn-emulsion ja retinoidin, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu A-vita-
 5 miinialkoholista, A-vitamiinialdehydistä, retinyyliasetaatista, retinyylipalmitaatista ja edellä mainittujen seok-
 sista, että mainittu koostumus sisältää lisäksi stabi-
 loivan järjestelmän, joka on valittu ryhmästä, joka koos-
 10 tuu:

a) kelaatinmuodostajasta ja vähintään yhdestä öljy-
 liukoisesta hapettumisenestoaineesta;

b) kelaatinmuodostajasta ja vähintään yhdestä vesi-
 liukoisesta hapettumisenestoaineesta ja

15 c) hapettumisenestoaineesta, joka on läsnä mainitun
 emulsion sekä öljy- että vesifaasissa; ja

että mainittu koostumus säilyttää vähintään noin
 60 % mainitusta retinoidista 13 viikkoa kestävän varas-
 toinnin jälkeen 40 °C:n lämpötilassa.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonhoitokoos-
 tumus, t u n n e t t u siitä, että retinoidi on A-vita-
 miinialkoholi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonhoitokoos-
 tumus, t u n n e t t u siitä, että vesiliukoinen hapet-
 25 tumisenestoaine on valittu ryhmästä, joka koostuu askor-
 biinihaposta, natriumsulfiitista, natriummetabisulfiitis-
 ta, natriumbisulfiitista, natriumtiosulfiitista, natrium-
 formaldehydisulfoksilaatista, isoaskorbiinihaposta, tio-
 glyserolista, tiosorbitolista, tioureasta, tioglykoliha-
 30 posta, kysteiinihydrokloridista, 1,4-diatsobisyklo-
 (2,2,2)-oktaanista ja edellä mainittujen seoksista.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen ihonhoitokoos-
 tumus, t u n n e t t u siitä, että vesiliukoinen hapet-
 tumisenestoaine on valittu ryhmästä, joka koostuu askor-
 35 biinihaposta, natriumbisulfiitista, natriummetabisulfii-

tista, tioglyserolista, natriumformaldehydisulfoksilaatista ja 1,4-diatsobisyklo-(2,2,2)-oktaanista ja edellä mainittujen seoksista.

5 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että vesiliukoinen hapettumisenestoaine on askorbiinihappo.

10 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että öljyliukoinen hapettumisenestoaine on valittu ryhmästä, joka koostuu butyloidusta hydroksitolueenista (BHT), askorbyylipalmitaatista, butyloidusta hydroksianisolista, α - tokoferolista, fenyyli- α -naftyyliamiinista ja edellä mainittujen seoksista.

15 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että öljyliukoinen hapettumisenestoaine on butyloitu hydroksitolueeni.

20 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että stabiloiva järjestelmä sisältää vähintään yhden hapettumisenestoaineen, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu hydrokinonista, propyyli-
ligallaatista, nordihydroguaiaretiinihaposta ja edellä mainittujen seoksista.

25 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että kelaatinmuodostaja on valittu ryhmästä, joka koostuu etyleenidiamiinitetraetikkahaposta (EDTA) ja sen johdannaisista ja suoloista, dihydroksietyyli-
glysiinistä, sitruunahaposta, viinihaposta ja edellä mainittujen seoksista.

30 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että kelaatinmuodostaja on valittu ryhmästä, joka koostuu etyleenidiamiinitetraetikkahaposta ja sen johdannaisista ja suoloista.

35 11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että mainittu stabiloiva järjestelmä sisältää kelaatinmuodostajan ja hapettumisen-
estoaineen, jotka ovat läsnä mainitun emulsion sekä öljy-
että vesifaaseissa.

12. Kosmeettinen ihonhoitokoostumus, t u n -
 n e t t u siitä, että se sisältää vesi-öljyyn-emulsion ja
 retinoidin, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu A-vita-
 miinialkoholista, A-vitamiinialdehydistä, retinyyliasetaa-
 5 tista, retinyylipalmitaatista ja edellä mainittujen seok-
 sista, että mainittu koostumus sisältää lisäksi stabi-
 loivan järjestelmän, joka sisältää kelaatinmuodostajan ja
 vähintään yhden öljyliukoisen hapettumisenestoaineen, ja
 että mainittu koostumus säilyttää vähintään noin 60 % mai-
 10 nitusta retinoidista 13 viikkoa kestävän varastoinnin jäl-
 keen 40 °C:n lämpötilassa.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen ihonhoitokoos-
 tumus, t u n n e t t u siitä, että retinoidi on A-vita-
 miinialkoholi.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen ihonhoitokoos-
 tumus, t u n n e t t u siitä, että öljyliukoinen hapet-
 tumisenestoaine on valittu ryhmästä, joka koostuu butyloi-
 dusta hydroksitolueenista (BHT), askorbyylipalmitaatista,
 butylidusta hydroksianisolistista, α -tokoferolistista, fenyyli-
 20 α -naftyyliamiinista ja edellä mainittujen seoksista.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen ihonhoitokoos-
 tumus, t u n n e t t u siitä, että öljyliukoinen hapet-
 tumisenestoaine on butyloitu hydroksitolueeni.

16. Patenttivaatimuksen 12 mukainen ihonhoitokoos-
 25 tumus, t u n n e t t u siitä, että stabiloiva järjestel-
 mä sisältää vähintään yhden hapettumisenestoaineen, joka
 on valittu ryhmästä, joka koostuu hydrokinonista, propyy-
 ligallaatista, nordihydroguaiaretiinihaposta ja edellä mai-
 nittujen seoksista.

17. Patenttivaatimuksen 12 mukainen ihonhoitokoos-
 30 tumus, t u n n e t t u siitä, että kelaatinmuodostaja on
 valittu ryhmästä, joka koostuu etyleenidiamiinitetraetik-
 kahaposta (EDTA) ja sen johdannaisista ja suoloista, di-
 hydroksietyyliiglysiinistä, sitruunahaposta, viinihaposta
 35 ja edellä mainittujen seoksista.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että kelaatinmuodostaja on valittu ryhmästä, joka koostuu etyleenidiamiinitetraetikkahaposta ja sen johdannaisista ja suoloista.

5 19. Patenttivaatimuksen 12 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että mainittu stabiloiva järjestelmä sisältää kelaatinmuodostajan ja hapettumisenestoaineen, jotka ovat läsnä mainitun emulsion sekä öljyettä vesifaasissa.

10 20. Kosmeettinen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vesi-öljyyn-emulsion ja retinoidin, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu A-vitamiinialkoholista, A-vitamiinialdehydistä, retinyyliasetaatista, retinyyliipalmitaatista ja edellä mainittujen seoksista, että mainittu koostumus sisältää lisäksi
15 stabiloivan järjestelmän, joka sisältää kelaatinmuodostajan ja vähintään yhden vesiliukoisen hapettumisenestoaineen ja että mainittu koostumus säilyttää vähintään noin 60 % mainitusta retinoidista 13 viikon varastoinnin jälkeen 40 °C:n lämpötilassa.

20 21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että retinoidi on A-vitamiinialkoholi.

25 22. Patenttivaatimuksen 20 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että vesiliukoinen hapettumisenestoaine on valittu ryhmästä, joka koostuu askorbiinihaposta, natriumsulfiitista, natriummetabisulfiitista, natriumbisulfiitista, natriumtiosulfiitista, natriumformaldehydisulfoksilaatista, isoaskorbiinihaposta, tioglyserolista, tiosorbitolista, tioureasta, tioglykolihaposta,
30 kysteiinihydrokloridista, 1,4-diatsobisyyklo-(2,2,2)-oktaanista ja edellä mainittujen seoksista.

35 23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että vesiliukoinen hapettumisenestoaine on valittu ryhmästä, joka koostuu askorbiinihaposta, natriumbisulfiitista, natriummetabisulfi-

tista, tioglyserolista, natriumformaldehydisulfoksilaatista ja 1,4-diatsobisisyklo-(2,2,2)-oktaanista ja edellä mainittujen seoksista.

24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että vesiliukoinen hapettumisenestoaine on askorbiinihappo.

25. Patenttivaatimuksen 22 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että kelaatinmuodostaja on valittu ryhmästä, joka koostuu etyleenidiamiinitetraetikkahaposta (EDTA) ja sen johdannaisista ja suoloista, dihydroksietyyliiglysiinistä, sitruunahaposta, viinihaposta ja edellä mainittujen seoksista.

26. Patenttivaatimuksen 25 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että kelaatinmuodostaja on valittu ryhmästä, joka koostuu etyleenidiamiinitetraetikkahaposta ja sen johdannaisista ja suoloista.

27. Patenttivaatimuksen 22 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että mainittu stabiiloiva järjestelmä sisältää kelaatinmuodostajan ja hapettumisenestoaineen, jotka ovat läsnä mainitun emulsion sekä öljyettä vesifaaseissa.

28. Kosmeettinen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vesi-öljyyn-emulsion ja retinoidin, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu A-vitamiinialkoholista, A-vitamiinialdehydistä, retinyyliaasetaatista, retinyylipalmitaatista ja edellä mainittujen seoksista, että mainittu koostumus sisältää lisäksi stabiiloivan järjestelmän, joka sisältää hapettumisenestoaineen, joka on läsnä mainitun emulsion sekä öljyettä vesifaasissa, ja että mainittu koostumus säilyttää vähintään noin 60 % mainitusta retinoidista 13 viikon varastoinnin jälkeen 40 °C:n lämpötilassa.

29. Patenttivaatimuksen 28 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että retinoidi on A-vitamiinialkoholi.

30. Patenttivaatimuksen 28 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että hapettumisenestoaine, joka on läsnä mainitussa vesifaasissa, on valittu ryhmästä, joka koostuu askorbiinihaposta, natriumsulfiitista, natriummetabisulfiitista, natriumbisulfiitista, natriumtiosulfiitista, natriumformaldehydisulfoksilaatista, isoaskorbiinihaposta, tioglyserolista, tiosorbitolista, tioureasta, tioglykolihaposta, kysteiinihydrokloridista, 1,4-diatsobisyklo-(2,2,2)-oktaanista ja edellä mainittujen seoksista.

31. Patenttivaatimuksen 30 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että hapettumisenestoaine, joka on läsnä mainitussa vesifaasissa, on valittu ryhmästä, joka koostuu askorbiinihaposta, natriumbisulfiitista, natriummetabisulfiitista, tioglyserolista, natriumformaldehydisulfoksilaatista ja 1,4-diatsobisyklo-(2,2,2)-oktaanista ja edellä mainittujen seoksista.

32. Patenttivaatimuksen 31 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että hapettumisenestoaine, joka on läsnä vesifaasissa, on askorbiinihapo.

33. Patenttivaatimuksen 28 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että hapettumisenestoaine, joka on läsnä öljyfaasissa, on valittu ryhmästä, joka koostuu butyloidusta hydroksitolueenista (BHT), askorbylilipalmiitista, butyloidusta hydroksianisolistista, α -tokoferolistista, fenyyli- α -naftyyliamiinista ja edellä mainittujen seoksista.

34. Patenttivaatimuksen 33 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että hapettumisenestoaine, joka on läsnä öljyfaasissa, on butyloitu hydroksitolueeni.

35. Patenttivaatimuksen 28 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että stabiloiva järjestelmä sisältää vähintään yhden hapettumisenestoaineen, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu hydrokinonista, propyyli-
gallaatista, nordihydroguaiaretiinihaposta ja edellä mainittujen seoksista.

36. Patenttivaatimuksen 28 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää lisäksi kelaatinmuodostajan, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu etyleenidiamiinitetraetikkahaposta (EDTA) ja sen johdannaissista ja suoloista, dihydroksietyylylglysiinistä, sitruunahaposta, viinihaposta ja edellä mainittujen seok-
5 sista.

37. Patenttivaatimuksen 36 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että kelaatinmuodostaja on
10 valittu ryhmästä, joka koostuu etyleenidiamiinitetraetikkahaposta ja sen johdannaissista ja suoloista.

38. Patenttivaatimuksen 28 mukainen ihonhoitokoostumus, t u n n e t t u siitä, että mainittu stabiloiva järjestelmä sisältää lisäksi kelaatinmuodostajan.

Patentkrav

1. Kosmetisk hudvårdskomposition, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den omfattar en vatten-i-olja-
5 emulsion och en retinoid vald ur gruppen bestående av
A-vitaminalkohol, A-vitaminaldehyd, retinylacetat, re-
tinylpalmitat och blandningar av dessa, att kompositionen
ytterligare omfattar ett stabiliseringssystem, valt ur
gruppen bestående av:

10 a) ett kelatbildande medel och åtminstone ett ol-
jelösligt antioxidationsmedel;

b) ett kelatbildande medel och åtminstone ett vat-
tenlösligt antioxidationsmedel; och

c) ett antioxidationsmedel, vilket är närvarande i
15 såväl olje- som vattenfaserna av nämnda emulsion; och

att kompositionen kvarhåller åtminstone ca 60 % av
nämnda retinoid efter 13 veckors lagring vid 40 °C.

2. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 1,
k ä n n e t e c k n a d därav, att retinoiden är A-vita-
20 minalkohol.

3. Hudvårdskomposition enligt ptentkravet 1,
k ä n n e t e c k n a d därav, att det vattenlösliga an-
tioxidationsmedlet valts ur gruppen bestående av askorbin-
syra, natriumsulfit, natriummetabisulfit, natriumbisulfit,
25 natriumtiosulfit, natriumformaldehydsulfoxilat, isoaskor-
binsyra, tioglycerol, tiosorbitol, tiourea, tioglykolsyra,
cysteinhydroklorid, 1,4-diazobicyklo-(2,2,2)-oktan och
blandningar av dessa.

4. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 3,
30 k ä n n e t e c k n a d därav, att det vattenlösliga an-
tioxidationsmedlet valts ur gruppen bestående av askorbin-
syra, natriumbisulfit, natriummetabisulfit, tioglycerol,
natriumformaldehydsulfoxilat och 1,4-diazobicyklo-(2,2,2)-
oktan och blandningar av dessa.

5. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att det vattenlösliga antioxidationsmedlet är askorbinsyra.

5 6. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att det oljelösliga antioxidationsmedlet valts ur gruppen bestående av butylerat hydroxitoluen (BHT), askorbylpalmitat, butylerad hydroxi-anisol, α -tokoferol, fenyl- α -naftylamin och blandningar av dessa.

10 7. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att det oljelösliga antioxidationsmedlet är butylerat hydroxitoluen.

15 8. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att stabiliseringssystemet omfattar åtminstone ett antioxidationsmedel, valt ur gruppen bestående av hydrokinon, propylgallat, nordihydro-guiaretinsyra och blandningar av dessa.

20 9. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att det kelatbildande medlet valts ur gruppen bestående av etylendiamintetraättiksyra (EDTA) och dess derivat och salter, dihydroxietyl-glycin, citronsyra, vinsyra och blandningar av dessa.

25 10. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a d därav, att det kelatbildande medlet valts ur gruppen bestående av etylendiamintetraättiksyra och dess derivat och salter.

30 11. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att stabiliseringssystemet omfattar ett kelatbildande medel och ett antioxidationsmedel, vilka är närvarande i såväl olje- som vattenfaserna av nämnda emulsion.

35 12. Kosmetisk hudvårdskomposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en vatten-i-olja-emulsion och en retinoid, vald ur gruppen bestående av A-vitaminalkohol, A-vitaminaldehyd, retinylacetat, re-

tinylpalmitat och blandningar av dessa, att kompositionen ytterligare omfattar ett stabiliseringssystem, vilket omfattar ett kelatbildande medel och åtminstone ett oljelösligt antioxidationsmedel, och att kompositionen kvarhåller
 5 åtminstone ca 60 % av nämnda retinoid efter 13 veckors lagring vid 40 °C.

13. Hudvårskomposition enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a d därav, att retinoiden är A-vitaminalkohol.

10 14. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 13, k ä n n e t e c k n a d därav, att det oljelösliga antioxidationsmedlet valts ur gruppen bestående av butylerat hydroxitoluen (BHT), askorbylpalmitat, butylerad hydroxianisol, α -tokoferol, fenyl- α -naftylamin och blandningar
 15 av dessa.

15. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att det oljelösliga antioxidationsmedlet är butylerat hydroxitoluen.

20 16. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a d därav, att stabiliseringssystemet omfattar åtminstone ett antioxidationsmedel, valt ur gruppen bestående av hydrokinon, propylgallat, nordihydroguaiaretinsyra och blandningar av dessa.

25 17. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a d därav, att det kelatbildande medlet valts ur gruppen bestående av etylendiamintetraättiksyra (EDTA) och dess derivat och salter, dihydroxietylgin, citronsyra, vinsyra och blandningar av dessa.

30 18. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 17, k ä n n e t e c k n a d därav, att det kelatbildande medlet valts ur gruppen bestående av etylendiamintetraättiksyra och dess derivat och salter.

35 19. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a d därav, att stabiliseringssystemet omfattar ett kelatbildande medel och ett antioxidations-

medel, vilka är närvarande i såväl olje- som vattenfaserna av nämnda emulsion.

20. Kosmetisk hudvårdskomposition, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den omfattar en vatten-i-olja-
5 emulsion och en retinoid, vald ur gruppen bestående av A-
vitaminalkohol, A-vitaminer, retinylacetat, retinyl-
palmitat och blandningar av dessa och att kompositionen
ytterligare omfattar ett stabiliseringssystem, vilket om-
fattar ett kelatbildande medel och åtminstone ett vatten-
10 lösligt antioxidationsmedel, och att kompositionen kvar-
håller åtminstone ca 60 % av nämnda retinoid efter 13
veckors lagring vid 40 °C.

21. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 20,
k ä n n e t e c k n a d därav, att retinoiden är A-vita-
15 minalkohol.

22. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 20,
k ä n n e t e c k n a d därav, att det vattenlösliga an-
tioxidationsmedlet valts ur gruppen bestående av askorbin-
syra, natriumsulfit, natriummetabisulfit, natriumbisulfit,
20 natriumtiosulfit, natriumformaldehydsulfoxilat, isoaskor-
binsyra, tioglycerol, tiosorbitol, tiourea, tioglykolsyra,
cysteinhydroklorid, 1,4-diazobicyklo-(2,2,2)-oktan och
blandningar av dessa.

23. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 22,
25 k ä n n e t e c k n a d därav, att det vattenlösliga an-
tioxidationsmedlet valts ur gruppen bestående av askorbin-
syra, natriumbisulfit, natriummetabisulfit, tioglycerol,
natriumformaldehydsulfoxilat och 1,4-diazobicyklo-(2,2,2)-
oktan och blandningar av dessa.

30 24. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 23,
k ä n n e t e c k n a d därav, att det vattenlösliga an-
tioxidationsmedlet är askorbinsyra.

25. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 22,
k ä n n e t e c k n a d därav, att det kelatbildande med-
35 let valts ur gruppen bestående av etylendiamintetraättik-

syra (EDTA) och dess derivat och salter, dihydroxietylglucin, citronsyra, vinsyra och blandningar av dessa.

26. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 25, k ä n n e t e c k n a d därav, att det kelatbildande med-
5 let valts ur gruppen bestående av etylendiamintetraättiksyra och dess derivat och salter.

27. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 22, k ä n n e t e c k n a d därav, att stabiliseringssystemet
10 omfattar ett kelatbildande medel och ett antioxidationsmedel, vilka är närvarande i såväl olje- som vattenfaserna av nämnda emulsion.

28. Kosmetisk hudvårdskomposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en vatten-i-olja-
15 emulsion och en retinoid, vald ur gruppen bestående av A-vitaminalkohol, A-vitaminaldehyd, retinylacetat, retinylpalmitat och blandningar av dessa och att kompositionen ytterligare omfattar ett stabiliseringssystem vilket om-
fattar ett antioxidationsmedel, vilket är närvarande i
20 såväl olje- som vattenfaserna av nämnda emulsion, och att kompositionen kvarhåller åtminstone ca 60 % av nämnda retinoid efter 13 veckors lagring vid 40 °C.

29. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 28, k ä n n e t e c k n a d därav, att retinoiden är A-vita-
minalkohol.

30. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 28, k ä n n e t e c k n a d därav, att antioxidationsmedlet,
25 vilket är närvarande i vattenfasen valts ur gruppen bestående av askorbinsyra, natriumsulfit, natriummetabisulfit, natriumbisulfit, natriumtiosulfit, natriumformaldehydsulfoxilat, isoaskorbinsyra, tioglycerol, tiosorbi-
30 tol, tiourea, tioglykolsyra, cysteinhydroklorid, 1,4-diazobicyklo-(2,2,2)-oktan och blandningar av dessa.

31. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 30, k ä n n e t e c k n a d därav, att antioxidationsmedlet,
35 vilket är närvarande i vattenfasen valts ur gruppen be-

stående av askorbinsyra, natriumbisulfit, natriummetabisulfit, tioglycerol, natriumformaldehydsulfoxilat och 1,4-diazobicyklo-(2,2,2)-oktan och blandningar av dessa.

5 32. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 31, k ä n n e t e c k n a d därav, att antioxidationsmedlet, vilket är närvarande i vattenfasen är askorbinsyra.

10 33. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 28, k ä n n e t e c k n a d därav, att antioxidationsmedlet, vilket är närvarande i i oljefasen, valts ur gruppen be- stående av butylerat hydroxitoluen (BHT), askorbylpal- mitat, butylerad hydroxianisol, α -tokoferol, fenyl- α -naf- tylamin och blandningar av dessa.

15 34. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 33, k ä n n e t e c k n a d därav, att antioxidationsmedlet, vilket är närvarande i oljefasen är butylerat hydroxito- luen.

20 35. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 28, k ä n n e t e c k n a d därav, att stabiliseringssystemet omfattar åtminstone ett antioxidationsmedel, valt ur grup- pen bestående av hydrokinon, propylgallat, nordihydro- guiaretinsyra och blandningar av dessa.

25 36. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 28, k ä n n e t e c k n a t därav, att den ytterligare omfat- tar ett kelatbildande medel, som valts ur gruppen bes- stående av etylendiamintetraättiksyra (EDTA) och dess de- rivat och salter, dihydroxietylglucin, citronsyra, vinsyra och blandningar av dessa.

30 37. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 36, k ä n n e t e c k n a d därav, att det kelatbildande med- let valts ur gruppen bestående av etylendiamintetraättik- syra och dess derivat och salter.

38. Hudvårdskomposition enligt patentkravet 28, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda stabiliserings- system ytterligare omfattar ett kelatbildande medel.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
930887	A61K 7/48
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	US 4877805 (A61K 31/20)	
	US 4214000 (A61K 31/315)	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Paiväys	Tutkija	
20.5.99	K. Saar	