

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2006-413**
(22) Přihlášeno: **23.06.2006**
(40) Zveřejněno: **22.08.2007**
(Věstník č. 8/2007)
(47) Uděleno: **13.07.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **22.08.2007**
(Věstník č. 34/2007)

(11) Číslo dokumentu:

298 319

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/164 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 2004/074235 A; US 6 039 963 B; US 6 039 939 B; US 5 124 081 B; WO 2006/040349 A.

(73) Majitel patentu:

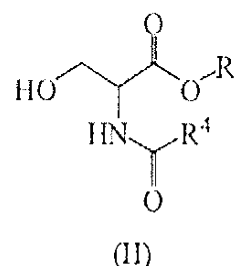
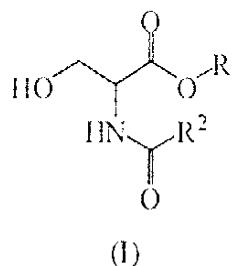
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v
Hradci Králové, Hradec Králové, CZ

(72) Původce:

Vávrová Kateřina PharmDr. Ph.D., Hradec Králové, CZ
Doležal Pavel Doc. RNDr. CSc., Hradec Králové, CZ
Hrabálek Alexandr Doc. Pharm.Dr. CSc., Hradec Králové,
CZ

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová, známková
a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal Guttman, Nad
Štolou 12, Praha 7, 17000



(54) Název vynálezu:

**Pseudoceramidy a farmaceutické a/nebo
kosmetické přípravky určené k aplikaci na
kůži je obsahující**

(57) Anotace:

Farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky určené k aplikaci na kůži lidskou nebo zvířecí obsahující pseudoceramid obecného vzorce I, kde R^1 je alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{20} ; R^2 je alkyl nebo alkenyl o délce řetězce C_{15} až C_{29} , kromě (E)-heptadec-8-enylu, přičemž minimální počet atomů uhlíků v molekule je 36, v množství 0,01 až 20 % hmotnostních, vztaheno na celkovou hmotnost přípravku, ve farmaceuticky přijatelném vehikulu. Přípravky jsou určeny k relipidizaci kůže, jakož i k doplňkovému ošetření kožních onemocnění spojených se sníženým množstvím lipidů a zvýšenou propustností kůže. Lze je použít k ošetření poškozené, suché nebo stárnoucí kůže a kožních adnex nebo k prevenci poškození kůže a kožních adnex. Jsou rovněž popsány nové pseudoceramidy obecného vzorce II, kde R^3 je alkyl o délce řetězce C_{12} - C_{20} , R^4 je alkyl nebo alkenyl o délce řetězce C_{15} - C_{29} , přičemž minimální počet atomů uhlíku v molekule je 36 a R^1 a R^4 mají specificky omezený význam.

Pseudoceramidy a farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky určené k aplikaci na kůži je obsahující

5 Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických a/nebo kosmetických přípravků s obsahem pseudoceramidů určených k topické aplikaci na kůži a kožní adnexy za účelem relipidizace, zlepšení hydratace či prevence poškození.

10

Dosavadní stav techniky

15 Hlavní funkcí kůže je zamezit prostupu cizorodých látek do organismu a ztrátám vody. Za tuto schopnost je zodpovědná především nejsvrchnější vrstva kůže, stratum corneum (SC). Tato vrstva se skládá z buněk v terminálním stadiu keratinizace, korneocytů, uložených v komplexní lipidové směsi. Korneocyty jsou velmi málo propustné; jsou zcela vyplněny keratinem a jejich buněčná stěna je zesílena depozicí vysoce zesílených proteinů v korneocytální obálku. Mezi-

20 buněčné lipidy jsou tvořeny převážně směsí ceramidů, mastných kyselin a cholesterolu v ekvimolárním poměru a jsou organizovány do několikavrstevných lamel. Vysoký obsah ceramidů a velmi těsné uspořádání lipidových lamel jsou základem mimořádné odolnosti kůže vůči chemickému i mechanickému poškození a nízké propustnosti jak směrem ven pro látky tělu vlastní, např. vodu, tak směrem dovnitř, pro xenobiotika.

25 Snížené množství a změny ve složení lipidů SC, především pak ceramidů, najdeme u kožních onemocnění, jako je například atopická dermatitida nebo psoriáza. U atopické dermatitidy nižší obsah ceramidů v SC vede k vyšší propustnosti kůže pro alergen, toxické a dráždivé látky případně mikroby. Tyto látky následně vyvolají či zhorší zánět, který dále degraduje bariérovou funkci kůže a uzavírá tzv. bludný kruh atopické dermatitidy. Snížený obsah ceramidů najdeme

30 také u suché a stárnoucí kůže, u osob pracujících např. s rozpouštědly, vystavených stresům apod. Dosud není známo, je-li snížení obsahu ceramidů primárním faktorem nebo sekundárním důsledkem výše zmíněných patofyziologických vlivů.

35 Na základě současné znalosti biochemie těchto abnormalit je logickým korekčním a terapeutickým postupem doplnění chybějících ceramidů topickou aplikací, tedy relipidizace SC. Tento přístup umožňuje obnovení intercelulárních rovnováh mezi lipidickou a vodnou fází v SC a napomáhá následnému obnovení a optimalizaci fyziologických procesů probíhajících v SC a spodních vrstvách epidermis. Topicky aplikované přípravky obsahující lipidy se strukturou podobnou kožním lipidům, zejména ceramidům, zlepšují homeostázu a celkový stav kůže.

40 (Coderch L, Lopez O, de la Maza A, Parra JL. Am J Clin Dermatol. 2003; 4(2): 107–29. Elias PM, Feingold KR. US Pat. 5 643 899 1997).

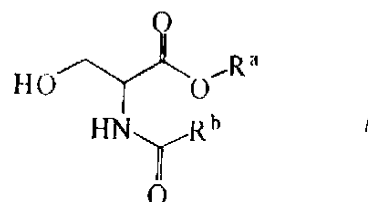
Relipidizace tudíž představuje bezpečnou a účinnou formu adjuvantní či alternativní terapie u atopické dermatitidy, xerodermie a dalších nežádoucích stavů kůže. Může tak například snížit

45 spotřebu kortikoidů, jejichž použití je vždy spojeno s určitým rizikem, zvláště u dětí (Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, Williams ML, Elias PM. J Am Acad Dermatol. 2002; 47(2): 198–208). Nejčastěji používanou metodou hodnocení poškození bariérové funkce kůže a relipidizace pomocí topických přípravků je měření transepidermální ztráty vody (TEWL) a kožní hydratace. Hodnota TEWL uvádí míru prostupu vody přes kůži a je zvýšena při poškození kůže i u kožních onemocnění (Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J. Contact Dermatitis 1990; 22: 164–78). Účinná relipidizace poškozené nebo nemocné kůže tuto hodnotu snižuje (Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, Williams ML, Elias PM. J Am Acad Dermatol. 2002; 47(2): 198–208).

50

- Ceramidy a pseudoceramidy se používají v kosmetických i léčivých přípravcích již asi 15 let. V současnosti jsou komerčně dostupnými léčivými přípravky s obsahem ceramidů například Lipobase^(R) Repair (I.R. Astellas) a TriCeram (Osmotics). Hlavní limitací širšího využití ceramidů i pseudoceramidů dosud zůstává jejich vysoká cena. Podle předchozích studií mohou určité chemické modifikace ve struktuře ceramidů vést k podobně účinným analogům či pseudoceramidům s výhodnými vlastnostmi. Například Phillippe a kol. popsali schopnost 2-oleoylamino-oktadekan-1,3-diolu snížit TEWL izolovaného SC poškozeného extrakcí rozpouštědly (Phillippe M. Garson JC, Gilard P, Hocquaux M, Hussler G., Leroy F et al. Int J. Cosmet Sci 1995; 17: 133–145). Fukunaga a kol. popsali schopnost hexylamidu N-oktadekanoyl-O galaktosyl-(L)-serinu snížit TEWL u myši vystavených UV záření (Fukunaga K, Yoshida M, Nakajima F, Uematsu R, Hara M, Inoue S, Kondo H, Nishimura S. Bioorg Med Chem. Lett. 2003; 13(5):813–5). Imokawa a kol. popsal pseudoceramidy odvozené od N-(2-hydroxyethyl)-N-(3-alkoxy-2-hydroxypropyl)amidů substituovaných mastných kyselin schopné snížit TEWL u potkanů s nedostatkem esenciálních mastných kyselin a omezil hyperplázii epidermis u morčat vystavených UV záření (Imokawa G, Yada Y, Higuchi K, Okuda M, Ohashi Y, Kawamata A. J. Clin Invest. 1994; 94(1):89–96).

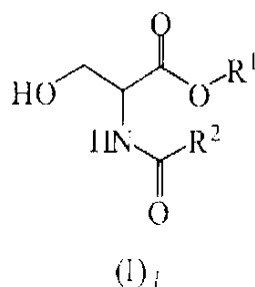
V literatuře byly popsány estery acylovaného L-serinu obecného vzorce



- kde R^a je alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{18} ; R^b je alkyl o délce řetězce C_{15} až C_{18} , které byly patentovány jako meziproducty pro přípravu povrchově aktivních látek nebo amfifilních látek (Shimizu T, Namikawa H, Murakami T, Hado M. JP 06080618 A2, 1994). Naši pracovní skupinou byl již připraven tetradecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu a byla popsána jeho schopnost snížit propustnost prasečí kůže pro theofylin po akutním poškození rozpouštědly in vitro (Vávrová K, Zbytovská J, Palát K, Holas T, Klimentová J, Hrabálek A, Doležal P, Eur J. Pharm Sci. 2004; 21 (5):581–7). Hexadecylester N-hexadekanoyl-(L)-serinu a hexadecylester N-oleoyl-(L)-serinu byly publikovány jako akceleranty transdermální permeace, tedy látky urychlující prostup léčiva přes kůži (Vávrová K, Hrabálek A, Doležal P, WO2004/074235, CZ 293 989). Žádná z těchto látek nebyla testována jako součást farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku určeného k relipidizaci kůže, snížení TEWL a zvýšení hydratace.

Podstata vynálezu

- Podstatou vynálezu jsou farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky určené k aplikaci na kůži lidskou nebo zvířecí vyznačující se tím že obsahuje pseudoceramid obecného vzorce I,

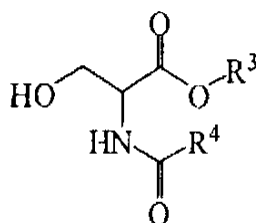


kde R^1 je alky o délce řetězce C_{12} až C_{20} ; R^2 je alkyl nebo alkenyl o délce řetězce C_{15} až C_{29} , kromě (*E*)-heptadec-8-enylu, přičemž minimální počet uhlíků v molekule je 36, v množství 0,01

až 20 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost přípravku, ve farmaceuticky přijatelném vehikulu.

- 5 Farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky podle vynálezu jsou určeny k relipidizaci kůže, jakož i k doplňkovému ošetření kožních onemocnění spojených se sníženým množstvím lipidů a zvýšenou propustností kůže. Jiným předmětem vynálezu je použití těchto přípravků k ošetření poškozené, suché nebo stárnoucí kůže a kožních adnex nebo k prevenci poškození kůže a kožních adnex.
- 10 Podstatou přípravků podle tohoto vynálezu je použití pseudoceramidů na bázi ester N-acylovaného L-serinu. Tyto látky se liší od přirozených ceramidů pouze záměnou allylového hydroxyly ceramidů za esterovou vazbu.

Dalším předmětem vynálezu jsou nové pseudoceramidy obecného vzorce II



(II)

15

kde R^3 je alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{20} ; R^4 je alkyl nebo alkenyl o délce řetězce C_{15} až C_{29} , přičemž minimální počet uhlíků v molekule je 36, a kde dále platí:

- 20 a) když R^3 je alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{18} , R^4 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{19} až R_{29} ,
- b) když R^3 je alkyl o délce řetězce C_{16} , R^4 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{19} až C_{29} nebo alkenyl o délce řetězce C_{16} až C_{29} , kromě (*E*)-heptadec-8-enylu,
- 25 c) když R^3 je alkyl o délce řetězce C_{14} , R^4 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{19} až C_{22} nebo C_{21} až C_{29} nebo alkenyl o délce řetězce C_{18} až C_{29} ,
- d) když R^4 je alkyl o délce řetězce C_{15} až C_{18} , R^3 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{19} až C_{20} ,
- 30 e) když R^4 je (*E*)-heptadec-8-enyl, R^3 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{15} a C_{17} až C_{20} a
- f) když R^4 je alkyl o délce řetězce C_{23} , R^3 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{13} a C_{15} až C_{20} .
- 35

Výhodnými novými sloučeninami obecného vzorce II, které jsou v příkladech provedení řádně popsány, jsou:

- hexadecylesteru N-dokosanoyl-(L)-serinu,
- 40 tetradecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu,
- oktadecylester N-oleoyl-(L)-serinu,
- eikosylester N-hexadekanoyl-(L)-serinu
- tetradecylester N-triakontanoyl-(L)-serinu,
- dodecylester N-tetrakosanoyl (L)-serinu,

hexadecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu.

tetradecylester N-hexakosanoyl-(L)-serinu,

tetradecylester N-eikosanoyl-(L)-serinu.

- 5 Výše definované pseudoceramidy obecného vzorce II jsou v literatuře nepopsané látky. Žádná z těchto látek nebyly testovány jako součást farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku určeného k relipidizaci kůže, snížení TEWL a zvýšení hydratace.

- 10 Preferovanými pseudoceramidy v přípravcích podle tohoto vynálezu jsou tetradecylester N-eikosanoyl-(L)-serinu, tetradecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu, tetradecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu, hexadecylester N-eikosanoyl-(L)-serinu, a hexadecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu.

- 15 Výhodou přípravků podle vynálezu je, že pseudoceramidy v nich obsažené mají přibližně stejnou délku řetězce jako přirozené ceramidy v kůži, na rozdíl od jiných pseudoceramidů. Optimální délka řetězců je pro funkci ceramidů v kůži nezbytná a je s ní spojena vysoká schopnost relipidizace poškozené kůže pomocí přípravků podle tohoto vynálezu. Tato schopnost je za daných pokusných podmínek dokonce vyšší, než u referenčního komerčně dostupného přípravku. Relipidizace kůže pomocí přípravků podle vynálezu je dokladována poklesem TEWL a zlepšením její hydratace. Konkrétní výsledky jsou uvedeny v příkladové části.

- Výhodou vynálezu oproti fyziologickým ceramidům i dříve popsaným pseudoceramidům je že pseudoceramidy obsažené v těchto přípravcích jsou jednoduše a levně připravené dvoustupňovou syntézou. Tato syntéza byla popsána v naší předchozí publikaci pro tetradecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu (Vávrová K, Zbytovská J, Palát K, Holas T, Klimentová J, Hrabálek A, Doležal P, Eur J. Pharm Sci. 2004; 21(5):581-7). Prvním krokem je esterifikace L-serinu příslušným alkoholem R^1OH , kde R^1 je alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{20} , v přítomnosti suchého chlorovodíku podle Limanova (Limanov VE, Svitova IR, Kruchenok TB, Tsvirova IM, Yaroslavskaya LA. Pharm. Chem. J. 1984; 18:708-11). Ve druhém reakčním kroku je ester L-serrinu acylován mastnou kyselinou obecného vzorce R^2COOH , kde R^2 je alkyl nebo alkenyl o délce řetězce C_{15} až C_{29} , v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu. Výtěžky obou syntetických kroků jsou vysoké, syntéza nevyžaduje chránění primárního hydroxylu, reaktanty jsou poměrně levné a snadno dostupné látky. Tato syntéza je využitelná pro přípravu všech pseudoceramidů obecného vzorce (II); detailní syntetický postu a charakterizace produktu jsou uvedeny v příkladové části.

- 40 Výhodou tohoto vynálezu oproti dříve popsaným pseudoceramidům je dále, že struktura pseudoceramidů obsažených v přípravcích podle tohoto vynálezu umožňuje biodegradaci těchto látek na netoxické metabolity – aminokyselinu L serinu, mastnou kyselinu (tj. karboxylovou kyselinu o délce řetězce C_{16} – C_{30}) a mastný alkohol (tj. alkohol o délce řetězce C_{12} – C_{20}).

- 45 Farmaceutické a kosmetické přípravky podle tohoto vynálezu obsahují jeden nebo více pseudoceramidů obecného vzorce (I) v množství 0,01 až 20 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost přípravku, ve vhodném vehikulu.

- Farmaceutické a kosmetické přípravky podle tohoto vynálezu mohou být zpracovány v jakékoliv aplikační formě vhodné k podání na kůži včetně jejích adnex, například krémů, mastí, lotií, pěn, aerosolů, sprejů, roll-on přípravků, aj.

- 50 Farmaceutické a kosmetické přípravky podle tohoto vynálezu se aplikují externě, topicky na kůži lidskou, případně zvířecí.

Farmaceutické a kosmetické přípravky podle tohoto vynálezu se vyznačují vysokou schopností optimalizovat složení lipidů kůže u onemocnění a stavů spojených se sníženým obsahem ceramidů ve SC.

5

Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován následujícími příklady farmaceutických a/nebo kosmetických základů, resp. přípravků, jimiž ovšem není jeho rozsah vyčerpán ani omezen.

10

Příklad 1: Syntéza hexadecylesteru N-dokosanoyl-(L)-serinu

a) (L)-2-hydroxy 1-hexadecyloxykarbonylethylammonium-chlorid

15

L-serin (0,1 g, 1 mmol) a hexadekanol (0,7 g, 3 mmol) byly zahřívány při 70 °C pod dusíkem za stálého míchání 8 hodin. Každé 2 hodiny byl do reakční směsi zaváděn suchý chlorovodík po dobu 15 minut podle Limanova (Limanov VE, Svitova IR, kruchenok TB, Tsvirova IM, Yaroslavskaya LA. Pharm. Chem. J. 1984; 18:708–11). Produkt byl krystalizován z vroucího acetonu a krystaly byl promyty hexanem k odstranění zbytku hexadekanolu. Výtěžek: 0,32 g (88 %); bezbarvé krystaly; teplota tání = 92 až 94 °C $[\alpha]^{25}_D = -6,4^\circ$ (1,0; ethanol); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3428, 2920, 2851, 1745, 1468, 1237, 1025, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,57 (3H; s; NH_3^+); 5,61 (1H; s; OH); 4,20–4,10 (2H; m; COOCH_2); 4,05 (1H, t; $J = 3,4$ Hz; CHN); 3,81 (2H; d; $J = 2,7$ Hz; CH_2OH); 1,70–1,50 (2H, m; CH_2); 1,40–1,10 (22H; m, 11 CH_2); 0,83 (3H; t; $J = 6,6$ Hz; CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 168,3; 65,7; 59,7; 54,6; 31,5; 29,3; 29,2; 21,2; 28,9; 28,9; 28,2; 25,4; 22,3; 14,2.

20

25

b) Hexadecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu

(L)-2-hydroxy 1-hexydecyloxykarbonylethylammonium-chlorid (290 mg, 0,8 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (107 mg, 0,88 mmol) byly smíchány v 10 ml suchého chloroformu. Odděleně byla smíchána dokosanová kyselina (270 mg, 0,8 mmol) a dicyclohexyl karbodíimid (165 mg, 0,8 mmol) v suchém chloroformu a tento roztok byl přidán do reakce. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 20 hodin a poté zahuštěna za sníženého tlaku. Surový produkt byl resuspendován v hexanu a po 1 hodině byly odfiltrovány krystaly. Dicyklohexylurea byla odstraněna resuspendováním krystalů v methanolu a odfiltrováním krystalů po 1 hodině. Čistý produkt byl získán chromatografií na silikagelu pomocí mobilní fáze chloroform/ethylacetát 8:2. Výtěžek: 458 mg (92 %); bezbarvé krystaly; teplota tání = 83 až 86 °C; $[\alpha]^{25}_D = 6,3^\circ$ (0,8; CHCl_3); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3428, 2919, 2850, 1734, 1647, 1541, 1468, 1235, 720 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 6,41 (1H, d, $J = 6,9$ Hz; NH); 4,70–4,60 (1H; m; CHN); 4,17 (2H; t; $J = 6,7$ Hz; OCH_2); δ 6,41 (1H, d; $J = 6,9$ Hz; NH); 4,70–4,60 (1H; m; CHN); 4,17 (2H; t; $J = 6,7$ Hz; OCH_2); 3,95 (2H; dd; $J_1 = 6,1$ Hz; $J_2 = 3,9$ Hz; CH_2OH); 2,62 (1H; t; $J = 5,9$ Hz; OH); 2,26 (2H; t; $J = 7,6$ Hz; COCH_2); 1,75–1,50 (4H; m; 2CH_2); 1,50–1,05 (62H; m; 31 CH_2); 0,87 (6H; t; $J = 6,7$ Hz; 2CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173,8; 170,5; 66,2; 64,0; 54,9; 36,5; 31,9; 29,7; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,2; 29,2; 28,5; 25,8; 25,6; 22,7; 14,1.

35

40

45

Příklad 2: Tetradecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu

Látka byla připravena postupem popsáním v příkladu 1. Výtěžek: 89 %; bezbarvé krystaly; teplota tání = 79,5 až 81,5 °C; $[\alpha]^{25}_D = 6,4^\circ$ (0,8; CHCl_3); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3428, 2918, 2850, 1734, 1648, 1540, 1468, 720 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,41 (1H, d; $J = 6,9$ Hz; NH); 4,70–4,60 (1H; m; CHN); 4,17 (2H; t; $J = 6,7$ Hz; OCH_2); 3,95 (2H; dd; $J_1 = 6,1$ Hz; $J_2 = 3,9$ Hz; CH_2OH); 2,62 (1H; t; $J = 5,9$ Hz; OH); 2,26 (2H; t; $J = 7,6$ Hz; COCH_2); 1,75–1,50 (4H; m;

50

2CH₃); 1.50–1.05 (60H; m; 30 CH₂); 0.87 (6H; t, $J = 6.7$ Hz; 2CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.8; 170.5; 66.2; 64.0; 54.9; 36.5; 31.9; 29.7; 29.7; 29.6; 29.5; 29.4; 29.2; 29.2; 29.5; 25.8; 25.6; 22.7; 14.1.

5

Příklad 3: Oktadecylester N-oleoyl-(L)-serinu

Látka byla připravena postupem popsaným v příkladu 1. Výtěžek: 75 %; bezbarvé krystaly; teplota tání = 63 až 66,5 °C; $[\alpha]^{25}_D = 9.9^\circ$ (1; CHCl₃); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3428, 3311, 3007, 2917, 2850, 1738, 1645, 1551, 1468, 1214, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.92 (1H; bs; NH); 5.40–5.25 (2H; m; CH=CH); 4.12 (2H; t; $J = 6.6$ Hz; COO CH₂); 4.02 (2H; d; $J = 5.0$ Hz; CH₂NH); 2.21 (2H; t; $J = 7.5$ Hz; COCH₂); 2.05–1.90 (4H; m; 2 CH₂CH=); 1.70–1.50 (4H; m; 2 CH₂); 1.40–1.10 (52H; m; 26 CH₂); 0.85 (6H; t; $J = 6.6$ Hz; 2 CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2; 170.3; 130.0; 129.7; 65.7; 41.3; 36.4; 31.9; 31.9; 29.8; 29.7; 29.6; 29.6; 29.5; 29.5; 29.3; 29.2; 29.2; 29.1; 28.5; 27.2; 27.2; 27.2; 25.8; 25.6; 22.7; 14.1.

15

Příklad 4: Eikosylester N-hexadokanoyl-(L)-serinu

Látka byla připravena postupem popsaným v příkladu 1. Výtěžek: 77 %; bezbarvé krystaly; teplota tání = 81,5 až 84 °C; $[\alpha]^{25}_D = 6.3^\circ$ (0.8; CHCl₃); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3426, 2919, 2850, 1733, 1648, 1540, 1468, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.41 (1H; d; $J = 6.9$ Hz; NH); 4.70–4.60 (1H; m; CHN); 4.17 (2H; t; $J = 6.7$ Hz; OCH₂); 3.95 (2H; dd; $J_1 = 6.1$ Hz; $J_2 = 3.9$ Hz; CH₂OH); 2.62 (1H; t; $J = 5.9$ Hz; OH); 2.26 (2H; t; $J = 7.6$ Hz; COCH₂); 1.75–1.50 (4H; m; 2CH₂); 1.50–1.05 (60H; m; 30 CH₂); 0.87 (6H; t; $J = 6.7$ Hz; 2CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.8; 170.5; 66.2; 64.0; 54.9; 36.5; 31.9; 29.7; 29.7; 29.7; 29.6; 29.5; 29.4; 29.2; 29.2; 25.8; 25.6; 22.7; 14.1.

25

30

Příklad 5: Tetradecylester N-triakontanoyl-(L)-serinu

Látka byla připravena postupem popsaným v příkladu 1. Výtěžek: 69 %; bezbarvé krystaly; teplota tání = 91 až 95 °C; $[\alpha]^{25}_D = 4.9^\circ$ (5.0; CHCl₃); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3430, 2918, 2850, 1733, 1648, 1546, 1468, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.41 (1H; d; $J = 6.9$ Hz; NH); 4.70–4.60 (1H; m; CHN); 4.17 (2H; t; $J = 6.7$ Hz; OCH₂); 3.95 (2H; dd; $J_1 = 6.1$ Hz; $J_2 = 3.9$ Hz; CH₂OH); 2.62 (1H; t; $J = 5.9$ Hz; OH); 2.26 (2H; t; $J = 7.6$ Hz; COCH₂); 1.75–1.50 (4H; m; 2CH₂); 1.50–1.05 (76H; m; 38 CH₂); 0.87 (6H; t; $J = 6.7$ Hz; 2CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.8; 170.5; 66.2; 64.0; 54.9; 36.5; 31.9; 29.7; 29.7; 29.6; 29.6; 29.6; 29.5; 29.4; 29.2; 29.2; 28.5; 25.8; 25.8; 25.8; 25.6; 22.7; 14.1.

35

40

Příklad 6: Dodecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu

Látka byla připravena postupem popsaným v příkladu 1. Výtěžek: 90 %; bezbarvé krystaly; teplota tání = 78 až 80,5 °C; $[\alpha]^{25}_D = 6.4^\circ$ (0.8; CHCl₃); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3428, 2919, 2850, 1734, 1648, 1546, 1468, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.41 (1H; d; $J = 6.9$ Hz; NH); 4.70–4.60 (1H; m; CHN); 4.17 (2H; t; $J = 6.7$ Hz; OCH₂); 3.95 (2H; dd; $J_1 = 6.1$ Hz; $J_2 = 3.9$ Hz; CH₂OH); 2.62 (1H; t; $J = 5.9$ Hz; OH); 2.26 (2H; t; $J = 7.6$ Hz; COCH₂); 1.75–1.50 (4H; m; 2CH₂); 1.50–1.05 (60H; m; 30 CH₂); 0.87 (6H; t; $J = 6.7$ Hz; 2CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.8; 170.5; 66.2; 64.0; 54.9; 36.5; 31.9; 29.7; 29.7; 29.7; 29.6; 29.5; 29.4; 29.2; 29.2; 28.5; 25.8; 25.6; 22.7; 14.1.

50

Příklad 7: Hexadecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu

Látka byla připravena postupem popsaným v příkladu 1. Výtěžek: 86 %; bezbarvé krystaly; teplota tání = 84 až 86,5 °C; $[\alpha]_D^{25} = 6,4^\circ$ (0,8; CHCl₃); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3428, 2919, 2850, 1734, 1648, 1546, 1468, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,41 (1H; d; $J = 6,9$ Hz; NH); 4,70–4,60 (1H; m; CHN); 4,17 (2H; t; $J = 6,7$ Hz; OCH₂); 3,95 (2H; dd; $J_1 = 6,1$ Hz; $J_2 = 3,9$ Hz; CH₂OH); 2,62 (1H; t; $J = 5,9$ Hz; OH); 2,26 (2H; t; $J = 7,6$ Hz; COCH₂); 1,75–1,50 (4H; m; 2CH₂); 1,50–1,05 (68H; m; 34 CH₂); 0,87 (6H; t; $J = 6,7$ Hz; 2CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173,8; 170,5; 66,2; 64,0; 54,9; 36,5; 31,9; 29,8; 29,7; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,2; 29,2; 28,5; 25,8; 25,6; 22,7; 14,1.

Příklad 8: Tetradecylester N-hexakosanoyl-(L)-serinu

Látka byla připravena postupem popsaným v příkladu 1. Výtěžek: 86 %; bezbarvé krystaly; teplota tání = 85 až 88 °C; $[\alpha]_D^{25} = 6,3^\circ$ (0,8; CHCl₃); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3428, 2850, 1734, 1648, 1546, 1468, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,41 (1H; d; $J = 6,9$ Hz; NH); 4,70–4,60 (1H; m; CHN); 4,17 (2H; t; $J = 6,7$ Hz; OCH₂); 3,95 (2H; dd; $J_1 = 6,1$ Hz; $J_2 = 3,9$ Hz; CH₂OH); 2,62 (1H; t; $J = 5,9$ Hz; OH); 2,26 (t; $J = 7,6$ Hz; COCH₂); 1,75–1,50 (4H; m; 2CH₂); 1,50–1,05 (68H; m; 34 CH₂); 0,87 (6H; t; $J = 6,7$ Hz; 2CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173,8; 170,5; 66,2; 64,0; 54,9; 36,5; 31,9; 29,8; 29,7; 29,7; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,2; 29,2; 28,5; 25,8; 25,6; 22,7; 14,1.

Příklad 9: Tetradecylester N-eikosanoyl-(L)-serinu

Látka byla připravena postupem popsaným v příkladu 1. Výtěžek: 84 %; bezbarvé krystaly; teplota tání = 76,5 až 79 °C; $[\alpha]_D^{25} = 6,4^\circ$ (0,8; CHCl₃); IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3428, 2918, 2850, 1734, 1648, 1540, 1468, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,41 (1H; d; $J = 6,9$ Hz; NH); 4,70–4,60 (1H; m; CHN); 4,17 (2H; t; $J = 6,7$ Hz; OCH₂); 3,95 (2H; dd; $J_1 = 6,1$ Hz; $J_2 = 3,9$ Hz; CH₂OH); 2,62 (1H; t; $J = 5,9$ Hz; OH); 2,26 (2H; t; $J = 7,6$ Hz; COCH₂); 1,75–1,50 (4H; m; 2CH₂); 1,50–1,05 (46H; m; 23 CH₂); 0,87 (6H; t; $J = 6,7$ Hz; 2CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173,8; 170,5; 66,2; 64,0; 54,9; 36,5; 31,9; 29,7; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,2; 29,2; 28,5; 25,8; 25,6; 22,7; 14,1.

Příklad 10: Ochranný relipidizační krém (I)

Složení v hmotnostních procentech:

Tetradecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu	5,0
Cetostearylalkohol	5,7
Cetostearamakrogol	2,9
Tekutý parafin	17,1
Bílá vazelína	39,9
Methylparaben	0,2
40 mM citrátový pufr 3,7	ad 100

Příklad 11: Vliv krému (I) podle příkladu 10 na TEWL kůže poškozené extrakcí lipidů

Čerstvá lidská kůže z abdominální plastické chirurgie (počet dárců = 11, stáří = 44 ± 9 let) byla experimentálně poškozena extrakcí bariérových lipidů směsí chloroform/methanol 2:1. Testované

přípravky (krém s obsahem pseudoceramidu podle příkladu 10, analogický krémový základ bez pseudocerimidu a komerčně dostupný přípravek LR jako pozitivní standard) byly aplikovány na povrch poškozené kůže, přebytek přípravku byl odstraněn a po 2 hodinách bylo provedeno hodnocení. K hodnocení TEQL byl použit Evaporimeter EPI (Servo Med), při teplotě místnosti 23 °C a relativní vlhkosti 30 %.

Poškození kožní bariéry extrakcí lipidů vedlo k nárůstu TEWL o 60 %. Jednorázová aplikace krému (I) podle příkladu 10 na takto poškozenou kůži statisticky významně snížila TEQL. Relipidizační účinek krému (I) je statisticky významně vyšší než přípravky LR a krémového základu bez pseudoceramidu (Tabulka 1).

Tabulka 1: TEWL zdravé kůže a kůže poškozené extrakcí lipidů a relipidizace pomocí krému (I), srovnání s komerčně dostupným přípravkem LR.

	Zdravá kůže	Poškozená kůže	LR	Krémový základ	Krém (I)
Poškození kůže extrakcí lipidů	-	+	+	+	+
Aplikace přípravku	-	-	+	+	+
Počet opakování	11	11	11	11	11
TEWL (g/m ² /h) ± S.D.	3,3 ± 0,2	5,1 ± 0,5 ⁺	4,5 ± 0,3 [*]	4,4 ± 0,4 [*]	3,8 ± 0,6 ^{*,LR,I}

S.D. – směrodatná odchylka, ⁺ statisticky významný rozdíl oproti zdravé kůži (p < 0,05).

^{*} statisticky významný rozdíl oproti poškozené kůži (p < 0,05), ^I statisticky významný rozdíl oproti krémovému základu (p < 0,05), ^{LR} statisticky významný rozdíl oproti LR (p < 0,05)

Příklad 12: Vliv krému (I) podle příkladu 10 na TEWL na TEWL kůže poškozené částečným odstraněním SC

Čerstvá lidská kůže z absominální plastické chirurgie (počet dárců = 11, stáří = 44 ± 9 let) byla poškozena částečným odstraněním SC pomocí adhezivní pásky (opakováno 20krát). Aplikace přípravků a hodnocení bylo stejné jako v příkladu 11.

Poškození kožní bariéry částečným odstraněním SC vedlo k 5,6násobnému nárůstu TEWL. Jednorázová aplikace krému (I) podle příkladu 10 na takto poškozenou kůži statisticky významně snížila TEQL. Relipidizační účinek krému (I) je statisticky významně vyšší než přípravku LR a krémového základu bez pseudoceramidu (Tabulka 2).

Tabulka 2: TEWL zdravé kůže a kůže poškozené částečným odstraněním SC a relipidizace pomocí krému (I), srovnání s komerčně dostupným přípravkem LR.

	Zdravá kůže	Poškozená kůže	LR	Krémový základ	Krém (I)
Poškození kůže odstraněním části SC	-	+	+	+	+
Aplikace přípravku	-	-	+	+	+
Počet opakování	11	11	11	11	11
TEWL (g/m ² /h) ± S.D.	3,3 ± 0,2	18,5 ± 3,3 ⁺	13,3 ± 2,5 [*]	11,3 ± 2,7 [*]	8,9 ± 1,6 ^{*,LR,L}

S.D. – směrodatná odchylka, ⁺ statisticky významný rozdíl oproti zdravé kůži (p < 0,05).

^{*} statisticky významný rozdíl oproti poškozené kůži (p < 0,05), ^L statisticky významný rozdíl oproti krémovému základu (p<0.05), ^{LR} statisticky významný rozdíl oproti LR (p<0,05)

Příklad 13: Ochranný relipidizační krém (II)

Složení v hmotnostních procentech:

Tetradecylester N–dokosanoyl–(L)–serinu	3,0
Cetostearylalkohol	5,8
Cetostearamakrogol	3,0
Tekutý parafrin	17,5
Bílá vazelína	40,7
methylyparaben	0,2
40 mM citrátový pufr pH 3,7	ad 100

Příklad 14: Vliv krému (II) podle příkladu 13 na TEWL kůže poškozené detergentem

Čerstvá lidská kůže z abdominální plastické chirurgie (n = 12, stáří = 46 ± 9 let) byla experimentálně poškozena 3h aplikací 2 % laurylsiranu sodného. Poté byla kůže opláchnuta vodou a po dvou hodinách aplikován krém (II), LR a krémový základ bez ceramidů. Aplikace přípravků a hodnocení bylo stejné jako v příkladu 11.

Poškození kožní bariéry extrakcí lipidů vedlo k nárůstu TEWL o 67 %. Jednorázová aplikace krému (II) podle příkladu 13 na takto poškozenou kůži statisticky významně snížila TEWL. Relipidizační účinek krému (II) je statisticky významně vyšší než přípravku LR a krémového základu bez pseudoceramidu (Tabulka 3).

Tabulka 3: TEWL zdravé kůže a kůže poškozené částečným odstraněním SC a relipidizace pomocí krému (II), srovnání s komerčně dostupným přípravkem LR

	Zdravá kůže	Poškozená kůže	LR	Krémový základ	Krém (II)
Poškození kůže odstraněním části SC	-	+	+	+	+
Aplikace přípravku	-	-	+	+	+
Počet opakování	12	12	12	12	12
TEWL (g/m ² /h) ± S.D.	3,3 ± 0,2	5,5 ± 1,1 ⁺	4,9 ± 0,4 [*]	5,3 ± 0,9	4,6 ± 0,6 ^{*,L}

S.D. – směrodatná odchylka, [†]statisticky významný rozdíl oproti zdravé kůži ($p < 0.05$).
^{*} statisticky významný rozdíl oproti poškození kůže ($p < 0.05$), [†]statisticky významný rozdíl oproti krémovému základu ($p < 0.05$), ^{†R}statisticky významný rozdíl oproti LR ($p < 0.05$).

5

Příklad 15: Ochranný relipidizační krém (III)

Složení v hmotnostních procentech:

	Tetradecylester N-ekosanoyl-(L)-serinu	1,0
10	Cetostearylalkohol	5,9
	Cetostearomakrogol	3,0
	Tekutý parafin	17,8
	Bílá vazelína	41,6
	Methylparaben	0,2
15	40 mM citrátový pufr pH 3,7	ad 100

Příklad 16: Vliv krému (III) podle příkladu 15 na hydrataci kůže poškozené detergentem

- 20 Modelové poškození kůže a aplikace krému (III) byla provedena jako v příkladu 4. Hydratace kůže byla měřena pomocí Cornemetru CM 820 (Courage&Khazaka) a je vyjádřena jako hydratační index (HI).

- 25 HI zdravé kůže je 72 ± 5 jednotek, poškození detergentem statisticky významně snižuje hydrataci na 57 ± 4 jednotky. Aplikace krému (III) statisticky významně zvýšila HI na 67 ± 7 jednotek.

Příklad 17: Základ pro denní krém

- 30 Složení v hmotnostních procentech:

	hexadecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu	0,30
	Bis-PEG/PEG-14/14 Dimethikon/Cyklomethikon	35,00
	Kapryloyl/kaprinoyl triglycerid	4,50
35	Cyklomethikon	3,00
	Dimethikon	2,00
	Glycerol 85%	7,50
	Glycerylstearát/citrát	2,00
	Mikrokrystalický vosk	2,00
40	Parafinový olej	2,00
	Oktyldodekanol	2,00
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

45

Příklad 18: Základ pro ochranný bariérový krém

Složení v hmotnostních procentech:

50	Oktadecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu	0,56
	Methoxy PEG/PPG-7/3 aminopropyldimethikon	35,00
	Včelí vosk	3,00
	C(12-15)alkylbenzoát	1,00
	Cyclomethikon	3,00
55	Decylpantanoát	3,00

	Dikaprylylether	1.00
	Glycerol 85%	4.00
	Glycerylstearát	6.00
	PEG-2-stearát	1.00
5	PEG-40-stearát	3.00
	Vazelína	2.50
	Fenoxyethanol/Methylparaben/Ethylparaben 4:2:1	0.60
	Polyakrylamid/C(13-14)isoparafín/Laureth-7	0.50
	Sorbitantristearát	1.85
10	Slunečnicový olej	2.00
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

15 Příklad 19: Základ pro hydratační lotion

Složení v hmotnostních procentech:

	Dodecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu	1,21
20	Cetyl PEG/PPG 10/1 dimethikon	24,00
	Glycerol 85%	10,00
	Alkylmodifikované karboxyvinylpolymery	0,05
	Karboxyvinylpolymer	0,10
	Cetylisooktanoát	5,00
25	Ethanol 60%	5,00
	Methylparaben	0,20
	Propylenglykol	4,00
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

30

Příklad 20: Základ pro ochrannou mast

Složení v hmotnostních procentech:

35	Tetradecylester N-hexakosanoyl-(L)-serinu	1,20
	Cholesterol	2,00
	2-Ethylhexyl-p-methylhoxycinnamát	0,10
	Cetylalkohol	5,00
40	Decyloleát	20,00
	Glyceryloleát	1,50
	Ozokerit	1,50
	Stearylalkohol	3,80
	Slunečnicový olej	5,00
45	Bílá vazelína	30,00
	Bílý vosk	4,40
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

50

Příklad 21: Vehikulum pro emolientní kapesníček

Složení v hmotnostních procentech:

	Oktadecylester N-oleoyl-(L)-serinu	0,85
	Propylenglykol/PEG-55-propylenglykololeát	27,00
	Glycerol 85%	5,00
5	Glycerylsteárat	3,00
	Tokoferylacetát	0,30
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

10

Příklad 22: Základ pro ochranný gel

Složení v hmotnostních procentech:

15	Tetradecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu	0,50
	PEG-18-glyceryl-oleát/kokoát	19,00
	Pektin	0,50
	Chlorin vápenatý	0,03
	Dipropylenglykol	8,97
20	Glycerol 85%	6,00
	Cholesterol	0,30
	Lecithin	0,50
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

25

Příklad 23: Základ pro odličovací lotio

Složení v hmotnostních procentech:

30	Eikosylester N-hexadekanoyl-(L)-serinu	0,10
	Kapryloyl/kaprinoyl glyceridu	2,50
	Olivový olej	5,00
	Kokoyllaktylát sodný	2,50
35	Glycerylsteárat	2,50
	Cetearylalkohol	1,00
	Isohexadekan	0,50
	Polyakrylamid/C(13-14)isoparafín/Laureth-7	0,40
	Konzervancia	q.s.
40	Voda	ad 100

Příklad 24: Základ pro absorpční regenerační sérum

45 Složení v hmotnostních procentech:

	Dodecylester N-hexakosanoyl-(L)-serinu	1,80
	PEG-18 Glyceryl-oleát/kokoát	10,00
	Propan-1,3-diol	3,00
50	Glycerol 85%	4,70
	Hyaluronát sodný	0,10
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

Příklad 25: Zvláčňující krém

Složení v hmotnostních procentech:

5	Tetradecylester N-triakontanoyl (L)-serinu	0,55
	Cholesterol	2,55
	Glycerol 85%	5,00
	Polysorbát	0,50
10	Polyglyceryl-3-karprát	15,00
	Cetostearylalkohol	5,00
	Kyselina citronová	0,50
	Dexpanthenol	1,00
	Glyceryl- kaprylát/kaprinát	1,00
15	Glyceryl-behenát	0,00
	Chlorfenesin	5,00
	Síran hořečnatý	5,00
	Mikrokrytalický vosk	3,00
	Parafinový olej	0,20
20	Olivový olej	10,00
	Oktyl-stearát	0,50
	Tuhý parafin	2,00
	PEG-22-dodecylglykol-kopolymer	13,50
	PEG-30-dipolyhydroxystearát	12,00
25	Fenoxyethanol	1,50
	Propylenglykol	3,00
	Chlorid sodný	3,90
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

30

Příklad 26: Regenerační krém

Složení v hmotnostních procentech:

35	Hexadecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu	1,50
	PEG-18-glyceryl-oleát/kokoát	15,00
	Cholesterol	1,50
	Glycerol 85%	7,00
40	Polyakrylamid/C(13-14)isoparafin/Laureth-7	2,50
	Sorbitan-stearát/kokoát sacharózy	1,00
	Diethylhexylkarbonát	7,00
	Polysorbát 20	0,10
	Stearylalkohol	0,40
45	Cetylalkohol	0,90
	Isopropylisostearát	1,50
	Isohexadecane	1,00
	D panthenol	0,50
	Niacinamid	2,00
50	Disodná sůl EDTA	0,10
	Tokoferylacetát	0,50
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

Příklad 27: Zvláčňující gel

Složení v hmotnostních procentech:

5	Dodecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu	1,25
	Niacinamid	2,50
	Retinylpropionát	0,20
	Oxid titaničitý	1,50
10	Polyakrylamid/isoparafin/Laureth-7	1,00
	Xanthanová klovatina	0,25
	Glycerol 85%	8,00
	Urea	2,00
	Panthenol	3,00
15	Allantoin	1,50
	Tokoferylacetát	0,05
	Cetylalkohol	0,05
	Stearylalkohol	0,05
	Cyklomethikon/dimethikonol	1,25
20	Steareth-21	1,25
	Steareth-2	0,50
	Kokoát sacharózy	0,30
	PPG-15-stearylether	1,50
	Ethylhexylparmitát	7,00
25	Dimethikon	7,60
	Disodná sůl EDTA	3,00
	Laktát sodný	1,10
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100
30		

Příklad 28: Emolientní gel

Složení v hmotnostních procentech:

35	Tetradecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu	2,30
	Bis-PEG/PEG-14/14 Dimethikon/Cyklomethikon	7,00
	Allantoin	1,50
	Cetylalkohol	0,05
40	Cyklomethikon	1,25
	Dimethikon	7,60
	Disodná sůl EDTA	3,00
	Ethylhexylpalmitát	7,00
	Glycerol 85%	8,00
45	Niacinamid	2,50
	Panthenol	3,00
	Polyakrylamid/Isoparafin/Laureth-7	1,00
	PPG-15-stearylether	1,50
	Retinylpropionát	0,20
50	Laktát sodný	1,10
	Steareth-2	0,50
	Steareth-21	1,25
	Stearylalkohol	0,05
	Kokoát sacharózy	0,30
55	Oxid titaničitý	1,50

	Tokoferylacetát	0,05
	Urea	2,15
	Xanthanová glovatina	0,10
	Konzervancia	q.s.
5	Voda	ad 100

Příklad 29: Reparační krém

10 Složení v hmotnostních procentech:

	Tetradecylester N-oktakosanoyl-(L)-serinu	2,50
	Glycerol 85%	4,50
	Mandlový olej (<i>Prunus amygdalus dulcis</i>)	5,00
15	Kapryloyl/kaprinoyl triglycerid	6,00
	Cyklomethikon	2,00
	Dimethikon	0,50
	Olej ze semínek révy vinné (<i>Vitis vinifera</i>)	4,00
	Hydroxyethylcelulóza	0,50
20	Cholesterol	0,10
	Imidazolidinylurea	0,20
	Methoxy-PEG/PPG 7/3-aminopropyldimethikon	5,00
	Methylparaben	0,20
	Panthenol	0,50
25	Propylparaben	0,10
	Hyaluronát sodný	0,10
	Tokoferyl-acetát	0,50
	Voda	ad 100

30

Příklad 30: Relipidizační šampon

Složení v hmotnostních procentech:

35	Oktadecylester N-oleoyl-(L)serinu	0,10
	Propylenglykol/PEG-55-propylenglykol-oleát	0,50
	Laurylethersíran sodný	0,40
	C(12-4)alkyl-polyglykosid	5,00
	Laurylethersulfosukcinát sodný	8,50
40	Polyquaternium 10 PEG-55	3,00
	Propylenglykol-oleát	1,00
	PEG-1-glyceryl-oleát/kokoát	0,20
	PEG-160-sorbitan-triisostearát	1,00
	Chlorid sodný	1,00
45	Kyselina mléčná	0,30
	Kyselina citronová	1,80
	2-Oxopyrrolidin-5-karboxylová kyselina	0,10
	Propylenglykol	0,10
	Glycerol 85%	0,50
50	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100

Příklad 31: Pěna na citlivou pleť

Složení v hmotnostních procentech:

	Eikosylester N-hexadekanoyl-(L)-serinu	0,10
5	Cholesterol	0,10
	Ethylhexyl-palmitát	12,00
	Glycerol	54,00
	Cetylalkohol	0,10
	Kyselina stearová	0,10
10	Talek	0,20
	Diglycerol-monooleát	0,20
	Ricinový olej	1,00
	Cetyl-palmitát	1,00
	Diglyceryl laurát	4,20
15	Parafínový olej	6,00
	Isobutan	10,50
	Propan	10,50

20 Příklad 32: Čistící hydrolotio

Složení v hmotnostních procentech:

	Dodecylester N-trikontanoyl-(L) serinu	0,20
25	PEG-120-methylglukosyldioleát	14,00
	Xanthanová klovatina	0,25
	Ceteareth 30	0,25
	Kyselina mléčná	0,40
	Olivový olej	7,50
30	Panthenol	4,20
	Laktát sodný	0,90
	Tokoferol	0,10
	Urea	8,00
	Konzervancia	q.s.
35	Voda	ad 100

Příklad 33: Vlasové sérum

40 Sloužení v hmotnostních procentech:

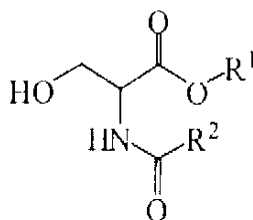
	Tetradecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu	15
	Propylenglykol; PEG-55-propylenglykololeát	10
	Laurylethersulfosukcinát sodný	15
45	Laurylethersíran sodný	15
	Kokoamidopropylbetain	7
	Konzervancia	q.s.
	Voda	ad 100.

Průmyslová využitelnost

Vynález je využitelný ve farmaceutickém a kosmetickém průmyslu k výrobě přípravků určených k léčbě kožních onemocnění spojených se změnami lipidického složení nebo s poškozením kožních lipidů a funkce kůže a kosmetických přípravků určených k péči o kůži, případně k zamezení nežádoucího průniku xenobiotik do organismu. Farmaceutické a kosmetické přípravky podle tohoto vynálezu mohou být použity jako nosiče pro libovolné dermatologické a kosmetologické aktivní látky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky určené k aplikaci na kůži lidskou nebo zvířecí **vyznačující se tím**, že obsahuje pseudoceramid obecného vzorce I.



(I)

kde R¹ je alkyl o délce řetězce C₁₂ až C₂₀; R² je alkyl nebo alkenyl o délce řetězce C₁₅ až C₂₉, kromě (*E*)-heptadec-8-enylu, přičemž minimální počet uhlíků v molekule je 36, v množství 0,01 % až 20 % hmotnostních, vztaheno na celkovou hmotnost přípravku, ve farmaceuticky přijatelném vehikulu.

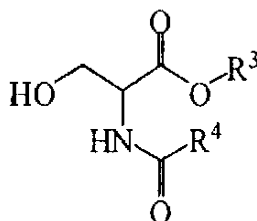
2. Farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jsou určeny k relipidizaci kůže.

3. Farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jsou určeny k doplňkovému ošetření kožních onemocnění spojených se sníženým množstvím lipidů a zvýšenou propustností kůže.

4. Farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jsou určeny k ošetření poškozené, suché nebo stárnoucí kůže a kožních adnex.

5. Farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jsou určeny k prevenci poškození kůže a kožních adnex.

6. Pseudoceramidy obecného vzorce II



(II)

kde R^3 je alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{20} ; R^4 je alkyl nebo alkenyl o délce řetězce C_{15} až C_{29} , přičemž minimální počet uhlíků v molekule je 36, a kde dále platí:

- 5 a) když R^3 je alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{18} , R^4 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{19} až C_{29} nebo alkenyl o délce řetězce C_{15} až C_{29} ,
 - b) když R^3 je alkyl o délce řetězce C_{16} , R^4 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{19} až C_{29} nebo alkenyl o délce řetězce C_{16} až C_{29} , kromě (*E*)-heptadec-8-enylu,
 - 10 c) když R^3 je alkyl o délce řetězce C_{14} , R^4 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{19} až C_{22} nebo C_{24} až C_{29} nebo alkenyl o délce řetězce C_{18} až C_{29} ,
 - d) když R^4 je alkyl o délce řetězce C_{15} až C_{18} , R^3 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{19} až C_{20} ,
 - 15 e) když R^4 je (*E*)-heptadec-8-enyl, R^3 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{15} a C_{17} až C_{20} a
 - 20 f) když R^4 je alkyl o délce řetězce C_{23} , R^3 může být pouze alkyl o délce řetězce C_{12} až C_{15} a C_{15} až C_{20} .
7. Pseudoceramid podle nároku 6, kterým je hexadecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu.
 8. Pseudoceramid podle nároku 6, kterým je tetradecylester N-dokosanoyl-(L)-serinu.
 - 25 9. Pseudoceramid podle nároku 6, kterým je oktadecylester N-oleyl-(L)-serinu.
 10. Pseudoceramid podle nároku 6, kterým je eikosylester N-hexadekanoyl-(L)-serinu.
 - 30 11. Pseudoceramid podle nároku 6, kterým je tetradecylester N-triakontanoyl-(L)-serinu.
 12. Pseudoceramid podle nároku 6, kterým je dodecylester N-tetrakosanoyl-(L)-serinu.
 13. Pseudoceramid podle nároku 6, kterým je hexadecylester N-oktadekosanoyl-(L)-serinu.
 - 35 14. Pseudoceramid podle nároku 6, kterým je tetradecylester N-hexakosanoyl-(L)-serinu.
 15. Pseudoceramid podle nároku 6, kterým je tetradecylester N-eikosanoyl-(L)-serinu.
 - 40

Konec dokumentu

45