

Tentamenopgave Chemie A 2008

Uw cliënt is een internationaal cosmeticabedrijf. Onder andere produceert
5 en verkoopt dit bedrijf huidverzorgende middelen.

Binnen de R&D afdeling van uw cliënt is uitvoerig onderzoek gedaan naar
de menselijke huid. Daarbij heeft men ontdekt dat, anders dan vroeger
werd gedacht, de pH van de huid niet neutraal is, maar dat de natuurlijke
10 pH van het huidoppervlak lager is dan 5, en meer in het bijzonder
gemiddeld ongeveer 4,7 is.

Men heeft gevonden dat huid met een oppervlakte-pH onder de 5 in betere
conditie is dan huid met een pH boven de 5. Dit is aangetoond in een in
15 vivo studie, waarbij men, aan gezonde vrijwilligers, biofysische
huidparameters heeft gemeten zoals barrièrefunctie, bevochtiging en
schilfering. Ook heeft men een effect aangetoond van pH op de
aanhechting, aan het huidoppervlak, van de residente (nuttige) microflora.
Een pH onder de 5 houdt de bacteriële microflora goed vast.

20

De bovengenoemde parameters zijn van belang voor de cosmetische
toepassing van huidbehandelingsproducten.

Men moet bedenken dat traditionele reinigingsproducten (zoals zeep),
25 basisch zijn, en dat de pH van kraanwater rond de 8 ligt. Het gevolg
hiervan is dat de pH van het huidoppervlak, door normale reiniging met
water en zeep, doorgaans boven de 6 zal komen te liggen.

Het nieuwe inzicht in huid-pH heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe
30 huidbehandelingsproducten. Deze zijn alle daardoor gekenmerkt, dat zij in
staat zijn om, na reiniging, de pH van het huidoppervlak te verlagen tot de
gewenste waarde van onder de 5.

In de meest eenvoudige vorm verschaft men hiertoe een zure huidlotion. De pH van de lotion is gelegen tussen 2 en 4. Een pH lager dan 1 is ongewenst, omdat deze een onaangenaam, branderig gevoel kan geven.

5 Een pH boven de 5 is ongeschikt, omdat deze per definitie te hoog is om de gewenste eind-pH van het huidoppervlak te verkrijgen.

De lotion blijkt erg goed te werken: na reiniging met zeep blijkt de barrièrefunctie van de huid snel te herstellen, en de behandelde huid
10 scoort hoog op de aanwezigheid van residente microflora, en laag op schilfering.

Een mogelijk product is bijvoorbeeld een olie-in-water emulsie met 2 gew.% salicylzuur, met een pH van 3,5. Een andere samenstelling is een
15 oplossing in waterige ethanol, bevattende 2% hydrochinon, 1% appelzuur, 19% gluconolacton, en 0,5% citroenzuur, die een pH heeft van 3,3. Ook heeft men samenstellingen gemaakt met daarin onder andere melkzuur, in concentraties van 4 tot 8 gew.%, waarbij de pH van de formulering varieerde van 3 tot 5.

20

Hoewel deze producten in aard en samenstelling van elkaar verschillen, werden er op de gemeten huidparameters vergelijkbare resultaten mee behaald. De onderzoekers zien hierin de bevestiging dat het in hoofdzaak gaat om de pH van de samenstelling.

25

Hoewel men hiermee in staat zal zijn een werkzaam product op de markt te brengen, heeft de marketing-afdeling van het bedrijf wel wat bezwaren tegen het zure karakter van de huidbehandelingsproducten. Men is bang dat de consument, die heeft geleerd dat 'pH-neutraal' staat voor 'gezond'
30 niet graag een zure lotion zal gebruiken. Verder is gebleken dat sommige proefpersonen huidirritaties kregen, en meldden dit bij andere cosmeticaproducten niet te hebben.

Dit heeft geleid tot nader onderzoek, hoe men het concept van de uitvinding (een zure huid-pH na reiniging) zou kunnen realiseren met een meer pH-neutraal behandelingsproduct. Hiertoe heeft men, aan een
5 overigens zuur huidbehandelingsproduct, een vluchtige stikstofbase toegevoegd. De base neutraliseert het zuur, zodat het behandelingsproduct pH-neutraal is. Na aanbrengen op de huid, die doorgaans een temperatuur heeft tussen 30°C en 35 °C, verdampt de vluchtige base. De neutralisatie wordt daarmee teniet gedaan, en het resultaat is een zuur product op de
10 huid. Dit product blijkt precies de eerder genoemde gunstige werking te hebben op herstel van de barrièrefunctie, tegengaan van schilfering, en behoud van goede microflora.

Dit werd aangetoond in tests waarbij deze parameters in vivo werden
15 bekeken door vergelijkende metingen aan huid voor en na reiniging met zeep, en met en zonder aanbrengen van het product volgens de uitvinding. Een representatief resultaat betreft de vaststelling van de mate van huidschilfering. Dit gebeurt op bekende wijze door de huidtopografie te bepalen met behulp van een UV-licht-videocamera (Visioscan), en het
20 resultaat een score te geven op een schaal van 0 (geen schilfering) tot 4 (veel schilfering).

Hiertoe werden drie nabehandelingen getest, alle gebaseerd op een pH-neutrale basislotion van standaardsamenstelling.

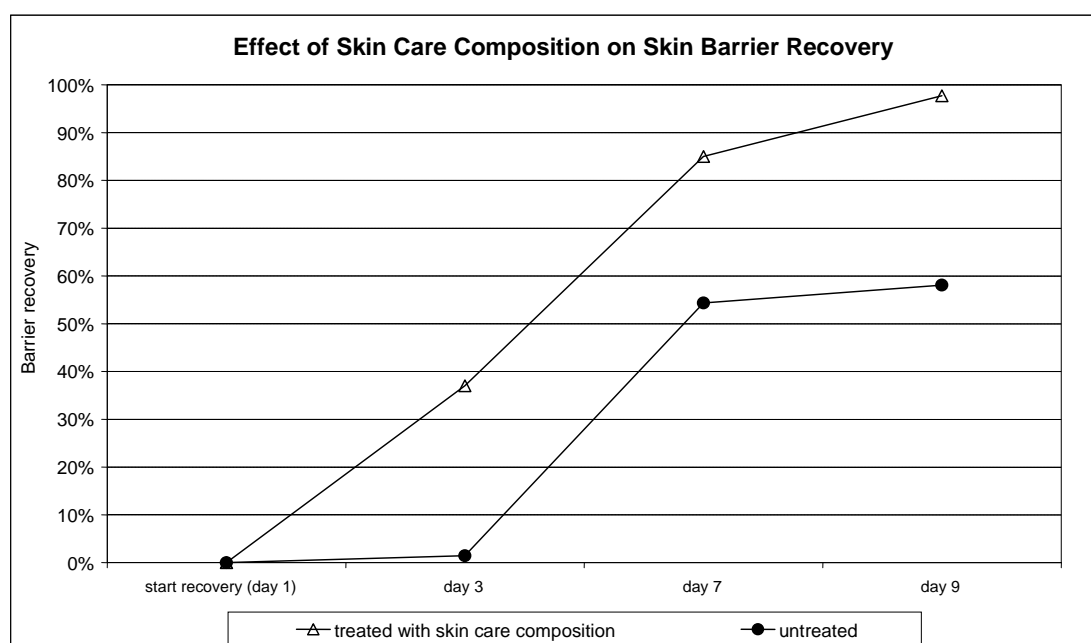
- 25 (A) Inactief (standaardlotion pH 6,5)
(B) Melkzure lotion (pH 4,5)
(C) Melkzure lotion met ammonia (pH 6,5)

Het resultaat is weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel

Nabehandeling	Niet gereinigde huid	Zeepgereinigde huid
(A)	1	4
(B)	1	1
(C)	0	0

Voorts werd een test gedaan, waarbij gekeken werd naar het herstel van de barrièrefunctie van de huid na verwijdering van de bovenste huidlagen door middel van herhaald aanbrengen en verwijderen van een teststrip. Hierna kan in een periode van ruim een week worden bekeken of en hoe de barrièrefunctie van de huid zich herstelt. Dit is een model dat zich, op kleinere schaal (nl. enkele uren) vertaalt naar het herstel van de huid na scheren. Zoals blijkt uit de volgende figuur, scoort een samenstelling volgens de uitvinding uitstekend op het herstel van de huidbarrière.



15 Dit betrof samenstelling (C), maar vergelijkbare resultaten werden behaald met samenstelling (B) en enkele andere zure samenstellingen.

Een test met samenstelling (A) gaf geen wezenlijk verschil met 'untreated.'

Uit de test blijkt dat de producten volgens de uitvinding uitstekend
5 kunnen worden toegepast als behandeling na scheren. Dit zal in het algemeen worden gedaan in de vorm van een aftershave (waarbij de marketing afdeling verwacht dat een zure aftershave, of zure aftershave-emulsie, door mannen wel als plezierig fris zal worden ervaren).

10 De producten volgens de uitvinding kunnen worden verschaft in de vorm van een waterige en/of alcoholische lotion, of in de vorm van een olie-in – water emulsie (een lotion, crème, of gel). De onderscheidende kenmerken van deze vormen, en de benodigde gebruikelijke ingrediënten zoals oliën, emulgatoren, geleringsmiddelen, verdikkingsmiddelen en
15 viscositeitsverhogende middelen, zijn de vakman bekend en behoeven hier geen toelichting. Dit geldt eveneens voor additieven zoals vochtvasthoudende middelen, verzachtende middelen, en geurstoffen. De vervaardiging van de producten volgens de uitvinding kan gebeuren op analoge wijze met bekende producten, door het oplossen c.q. mengen van
20 in water oplosbare (c.q. met water mengbare) bestanddelen in water (al dan niet gemengd met alcohol), het oplossen (c.q. mengen) van in olie oplosbare bestanddelen in olie en het samenvoegen onder roeren van de gevormde waterige en olie-achtige oplossingen of mengsels. Afhankelijk van de bestanddelen kan, zoals bekend, het product ook uit alleen water-
25 of alleen olie-oplosbare bestanddelen bestaan. In dat geval volstaat mengen en roeren.

Essentieel is dat de zure producten een pH hebben binnen de eerder aangegeven grenzen. Geschikte zuren die hiertoe in het product worden
30 opgenomen zijn, bijvoorbeeld, alfa-hydroxyzuren zoals melkzuur of glycolzuur, beta-hydroxyzuren zoals salicylzuur, maar ook andere organische zuren zoals appelzuur, citroenzuur en gluconzuur, en vele

andere zuren. Anorganische zuren zijn minder geschikt, omdat deze doorgaans een te lage pK_a hebben en deels met base moeten worden geneutraliseerd om de gewenste pH te bereiken. Ook zijn zij in
5 cosmetische producten niet toegestaan.

De pH-neutrale producten hebben bij voorkeur een pH tussen 5 en 7. Het is ook mogelijk om een basisch product te verschaffen, waarbij de pH zelfs wel 12 kan zijn, mits men maar voldoende vluchtige base opneemt om de
10 gewenste pH daling te bereiken na aanbrenging van het product op de huid. De vluchtige stikstofbase, of het zout daarvan, kan aanwezig zijn in een hoeveelheid van 0,01 tot 0,40 mol per kg van de totale samenstelling. Voorkeurssamenstellingen hebben een hoeveelheid base tussen 0,1 en 0,3 mol per kg.

15

Geschikte vluchtige stikstofbasen hebben een pK_a van 8-12, en een dampdruk beneden atmosferische druk, bij voorkeur beneden 700 mm kwik. De base heeft bij voorkeur een pK_a tussen 9 en 11, en is bij nadere voorkeur ammoniak, mono-ethanolamine, N,N-dimethyl ethanol amine, of
20 een C_1 - C_4 alkylamine, welke basen goed verkrijgbaar zijn en geen nadelige eigenschappen voor de huid hebben. Men kan ook mengsels van aminen gebruiken. De voorkeur verdient ammoniak, dat vanwege de hoge vluchtigheid het snelste in staat is door verdamping op de huid de pH aldaar omlaag te brengen.

25

De huidbehandelingsproducten volgens de uitvinding kunnen op uiteenlopende wijze worden toegepast in cosmetica, in zalf, gel, lotion, crème of schuim. De grootste verwachting heeft men van een *body cream* of *body lotion* die zal worden aanbevolen om over het hele lichaam te
30 gebruiken na wassen, bad of douche.

Naast deze cosmeticaproducten, heeft men ook een idee voor de behandeling van huidaandoeningen zoals dermatitis of psoriasis.

- 5 Hoewel de eerdergenoemde cosmetica producten op zichzelf niet voldoen aan de eisen voor een huidgeneesmiddel, heeft men wel aanwijzingen voor een synergistisch effect met het bekende middel retinolzuur. Zoals bekend kan dit alleen worden opgenomen in een samenstelling die niet zuur is. De toepassing van de vluchtige base geeft hierbij de mogelijkheid om retinolzuur te combineren met de gunstige effecten van een lage huid-pH.
- 10 Men denkt hierbij aan een kleine tube zalf, tevens voorzien van retinolzuur, voor lokale toepassing op de zieke huid.

- Uw cliënt vraagt u een octrooiaanvraag op te stellen waarin, voor zover mogelijk, alle aspecten van de uitvinding worden geclaimd. Een eventueel
- 15 gebrek aan eenheid van uitvinding deert hem daarbij niet. Als stand der techniek overhandigt hij bijgaand hoofdstuk uit een standaardwerk over cosmetica.

Hoofdstuk XIII

De Behandeling van Rimpels

Er is op dit moment een heel scala aan schoonheidsprodukten op de markt. Hieronder zijn bijvoorbeeld zalfjes die ervoor zorgen dat de rimpel vervaagt door het principe van waterhydratie (de huid gaat dan vocht vasthouden). Aangezien het lichaam van de mens warmer is dan de omgeving, verdampt het -overbodig opgenomen- vocht in de opperhuid snel, waardoor het effect na een paar uur alweer voorbij is. Vaak komt het voor dat de huid nog meer uitgedroogd is dan het voor het gebruik van deze crème-soort was. Daarnaast zijn er ook een aantal -echt- werkzame producten op de markt.

Retinolzuur

Vitamine A werd vroeger in hoge concentraties gebruikt om de huid te voorzien van extra ondersteuning. Echter, het gebruik van degelijke concentraties vitamine A voor een langere tijd (een aantal maanden) bracht een aantal nadelige effecten met zich mee: hoofdpijn, oorsuizingen, kapotte lippen en pijn in de botten en gewrichten zijn hier enkelen van. Andere vormen van vitamine A werden hierom onderzocht, die geen negatieve bijwerkingen zouden vertonen en toch erg effectief voor de huid konden worden gebruikt. Uit dit onderzoek kwam de stof retinolzuur (een natuurlijke vorm van vitamine A die in de huid al voorkomt) naar voren. Lang werd deze stof gebruikt om -effectief- acne te behandelen (Retin A). Na langere termijngebruik kwam ook naar boven dat het rimpels kan verminderen. Na wetenschappelijk

onderzoek naar de effecten van retinolzuur op rimpelvorming kwam uit de bus dat deze stof wel degelijk positieve effecten heeft op voortijdige veroudering (vooral door zonlicht). Deze stof kan dus wel degelijk helpen in het gevecht tegen rimpels, maar er zit een keerzijde aan deze stof. Vooral bij de eerste toediening kan de huid rood en schilferig worden. Sommige mensen hebben zelfs een dermate heftige reactie op deze stof, dat toepassing gewoon onverantwoord is. Het produkt moet 2 tot 6 maanden elke nacht op de huid worden aangebracht om goed tot zijn recht te komen. Retinol is fysisch instabiel, en degradeert snel wanneer het wordt bewaard bij een pH lager dan 5. Cosmetica formulerings waarin retinol wordt toegepast hebben daarom altijd een basische pH.

Alfa-Hydroxylzuren (AHA)

AHA's (Alfa Hydroxy Acids) worden al eeuwenlang gebruikt om de huid strakker te maken. Een prominent voorbeeld hiervan is Cleopatra die baadde in ezinnenmelk ter bevordering van haar huid. AHA's zorgen ervoor dat de extra lagen dode cellen aan de huidoppervlakte worden verwijderd. Het resultaat hiervan is dat de huid zichtbaar en voelbaar gladder is. Er zijn verschillende soorten AHA's op de markt, maar ze zijn niet allen even effectief. Drie aspecten zijn hierbij belangrijk. Ten eerste het soort AHA (dit moet ofwel glycolzuur ofwel melkzuur zijn; deze vormen van AHA werken het meest effectief). Een tweede aspect is de concentratie werkzame stof (de regel hierin is dat hoe hoger de concentratie is, hoe beter het product is). Concentraties tussen de 8 en 12 procent glycolzuur kunnen echter huidirritaties opwekken (neem dus voor de zekerheid een iets lagere concentratie). Ten derde is de zuurgraad van het preparaat van belang. Het product moet zuur zijn, omdat de AHA's anders niet actief zijn, en dus niet pH-neutraal (optimaal is een pH-waarde van 3 of lager). Een laatste

belangrijke opmerking is dat AHA's de schade van de zon vergroten. Daarnaast is het ook nog zo dat AHA's de huid beter stoffen laat opnemen, waardoor er irritaties kunnen ontstaan die er vroeger nooit waren (zoals van andere make-up).

Retinolzuur of AHA's?

De conclusie is dat retinolzuur effectiever werkt dan AHA's, maar dat deze stof ook meer risico met zich meebrengt (doelend op de mogelijke uitslag op de huid). Daarnaast is retinolzuur duurder dan AHA-crème.