

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035789**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.08.11**

**(21)** Номер заявки  
**201890889**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2016.10.04**

**(51)** Int. Cl. *A61K 8/67* (2006.01)  
*A61K 8/49* (2006.01)  
*A01N 43/00* (2006.01)  
*A61Q 15/00* (2006.01)  
*A61Q 17/00* (2006.01)

---

**(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ НИАЦИНАМИД И ПИКОЛИНАМИД**

---

**(31)** 15188360.0

**(32)** 2015.10.05

**(33)** EP

**(43)** 2018.09.28

**(86)** PCT/EP2016/073626

**(87)** WO 2017/060213 2017.04.13

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЮНИЛЕВЕР Н.В. (NL)**

**(72)** Изобретатель:  
**Маджумдар Амиабха, Матхапатхи  
Мрутхиунджая Свами (IN)**

**(74)** Представитель:  
**Воробьев В.А., Фелицына С.Б. (RU)**

**(56)** EP-A1-2742942

"Picolinamide" In Joanne Nikitakis and Halyna P Breslawec: "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 15th edition", 2014, Personal Care Products Council, Washington D.C., US, XP002767164, vol. 2, page 2623, the whole document

WO-A2-2013030794

---

**(57)** Изобретение относится к композиции для местного применения для личной гигиены и, в частности, к композиции для местного применения для антимикробного эффекта. В соответствии с настоящим изобретением предлагается композиция для местного применения, содержащая ниацинамид и пиколинамид, при этом молярное соотношение ниацинамида к пиколинамиду составляет от 1:5 до 5:1.

---

**B1**

**035789**

**035789**

**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к композиции для местного применения и, в частности, композиции для местного применения, обладающей антимикробным эффектом.

### **Предпосылки создания изобретения**

Люди стараются заботиться о наружной поверхности своих тел. Конкретными проблемами, связанными с кожей, которые заботят людей, являются хорошее состояние кожи без инфекций, хороший цвет кожи и гигиена кожи. Как правило, гигиена кожи достигается путем предохранения ее от инфекций. Одним из способов борьбы с инфекциями является их лечение с помощью противомикробных препаратов после развития инфекции. Другой подход состоит в том, чтобы оставить минимальное количество антимикробного активного вещества на поверхности, чтобы таким образом уничтожить или инактивировать инвазивный микроорганизм для сведения к минимуму распространения заболеваний. Еще один подход состоит в улучшении собственного иммунитета желаемой поверхности. Некоторые бактерии, такие как *E.coli*, *S. aureus*, обычно присутствуют на поверхности кожи. Эти бактерии не оказывают какого-либо патогенного эффекта на кожу как таковые. Однако при попадании внутрь организма при проглатывании они проявляют свой патогенный эффект. Таким образом, поддержание наружной поверхности тела, например рук, кожи головы, без этих бактерий помогает достигнуть желаемой гигиены.

Противомикробные пептиды (АМР) являются неотъемлемой частью собственной защитной системы кожи. Первоначально противомикробные пептиды (АМР) были обнаружены у насекомых и животных, и после их первоначального открытия АМР считаются перспективными противомикробными препаратами. Противомикробные пептиды (АМР) являются убиквитарными по своей природе и обычно демонстрируют широкий спектр активности против инвазивных бактерий, грибов, оболочечных вирусов и паразитов (Braff and Gallo, 2006). Как правило, противомикробные пептиды (АМР) представляют собой короткие пептиды, и согласно сообщениям у людей присутствует около 90 различных противомикробных пептидов (АМР). В целом, противомикробные пептиды (АМР) обладают двумя основными физическими особенностями, которыми являются: а) катионный заряд и б) значительная доля гидрофобных остатков. Катионный заряд противомикробных пептидов (АМР) способствует селективности в отношении отрицательно заряженных микробных цитоплазматических мембран, тогда как гидрофобность способствует взаимодействиям с клеточной мембраной микроорганизмов различных видов.

Из уровня техники известно, что ниацинамид индуцирует образование АМР на поверхности кожи, тем самым обеспечивая антимикробный эффект.

В WO 2015/172801 (Unilever, 2015) описано новое применение ниацинамида для инициирования образования противомикробных пептидов (АМР) на поверхности кожи. Это явление используют для повышения иммунитета кожи, кожи головы и полости рта против воздействия микроорганизмов.

Авторы настоящего изобретения обеспечили для потребителей благоприятные эффекты гигиены путем повышения уровней АМР в коже.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание антимикробной композиции.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение антимикробной композиции для повышения уровней содержания в коже АМР.

Еще одной целью настоящего изобретения является получение антимикробной композиции, предназначенной для нанесения без смывания, которая обладала бы антимикробным эффектом в течение длительного периода времени.

Авторы настоящего изобретения в процессе интенсивной работы неожиданно обнаружили, что композиция, содержащая ниацинамид и пиколинамид в определенном соотношении, обеспечивает значительно более высокий антимикробный эффект путем индукции АМР по сравнению с отдельно взятым ниацинамидом, тем самым достигая одной или нескольких из вышеуказанных целей.

### **Краткое раскрытие сути изобретения**

В первом аспекте в настоящем изобретении предлагается композиция для местного применения, содержащая ниацинамид и пиколинамид, в которой молярное соотношение ниацинамида к пиколинамиду составляет от 1:5 до 5:1.

Во втором аспекте в настоящем изобретении предлагается способ дезинфекции наружной поверхности тела человека, включающий стадии нанесения композиции по первому аспекту на указанную поверхность.

В третьем аспекте в настоящем изобретении предлагается применение композиции, содержащей ниацинамид и пиколинамид, для получения антимикробного эффекта при нанесении композиции на наружную поверхность тела человека.

В четвертом аспекте в настоящем изобретении предлагается применение композиции, содержащей ниацинамид и пиколинамид, для индукции секреции антимикробных пептидов (АМР) при нанесении на наружную поверхность тела человека.

Любой признак одного из аспектов настоящего изобретения можно использовать в любом другом аспекте изобретения. Предполагается, что слово "содержащий" означает "включающий", но необязательно "состоящий из" или "составленный из". Иными словами, перечисленные стадии или варианты не обязательно являются исчерпывающими. За исключением рабочих и сравнительных примеров или случаев,

где явно указано иное, все числа в данном описании, представляющие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или их использование, следует понимать как модифицированные словом "около". Подразумевается, что числовые диапазоны, выраженные в формате "от x до y", включают x и y. Когда для конкретного признака приводится множество предпочтительных диапазонов в формате "от x до y", следует понимать, что также рассматриваются все диапазоны, комбинирующие различные конечные точки.

### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предлагается композиция для местного применения, содержащая ниацинамид и пиколинамид, при этом молярное соотношение ниацинамида к пиколинамиду составляет от 1:20 до 20:1.

Одним из компонентов композиции по настоящему изобретению является ниацинамид. Ниацинамид, также известный как никотинамид и пиридин-3-карбоксамид, является активной, водорастворимой формой витамина B3. Он необходим для коферментов NADH и NADPH и, следовательно, для более чем 200 ферментативных реакций, протекающих в организме, включая образование АТФ.

Другим важным компонентом композиции по настоящему изобретению является пиколинамид. Никотинамид, пиридин-3-карбоксамид, имеет 2 других позиционных изомера при замещении в положении 2 и 4 пиридинового кольца, пиколинамид (пиридин-2-карбоксамид) и изоникотинамид (пиридин-4-карбоксамид) соответственно.

Молярное соотношение ниацинамида к пиколинамиду составляет от 1:20 до 20:1, предпочтительно от 1:15 до 15:1, более предпочтительно от 1:10 до 10:1, еще более предпочтительно от 1:8 до 8:1, еще более предпочтительно от 1:5 до 5:1 и наиболее предпочтительно от 1:2 до 2:1. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что ниацинамид и пиколинамид в этих конкретных соотношениях обеспечивают синергетический антимикробный эффект в отношении образования АМР. Таким образом, композиция предпочтительно содержит синергетическую комбинацию ниацинамида и пиколинамида.

Верхнего предела содержания ниацинамида в композиции нет. Однако предпочтительно ниацинамид содержится в композиции в количестве от 0,1 до 20%, более предпочтительно от 1 до 10%, еще более предпочтительно от 1 до 5% и наиболее предпочтительно от 1 до 3% по массе композиции.

Кроме того, также нет и верхнего предела для содержания в композиции пиколинамида. Однако предпочтительно пиколинамид содержится в композиции в количестве от 0,1 до 20%, более предпочтительно от 1 до 10%, еще более предпочтительно от 1 до 5% и наиболее предпочтительно от 1 до 3% по массе композиции.

Композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит косметически приемлемую основу.

Косметически приемлемая основа предпочтительно представляет собой крем, лосьон, гель или эмульсию.

Композиции для личной гигиены (несмываемые) могут быть изготовлены с использованием различных косметически приемлемых эмульгирующих или неэмульгирующих систем и носителей. Отличной подходящей основой является крем. Особенно предпочтительны быстровпитывающиеся кремы. Быстровпитывающиеся кремные основы, как правило, содержат от 5 до 25% жирной кислоты и от 0,1 до 10% мыла. Быстровпитывающаяся кремная основа дает крайне ценный матирующий эффект на коже. В быстровпитывающихся кремных основах особенно предпочтительными являются жирные кислоты C12-C20, еще более предпочтительными являются жирные кислоты C14-C18. Наиболее предпочтительной жирной кислотой является стеариновая кислота. Жирная кислота в композиции представлена в более предпочтительном количестве от 5 до 20% по массе композиции. Мыла в быстровпитывающейся кремной основе включают соль щелочного металла жирных кислот, такую как соли натрия или калия, наиболее предпочтительно стеарат калия. Как правило, мыла в быстровпитывающейся кремной основе представлены в количестве от 0,1 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 3% по массе композиции. Как правило, быстровпитывающуюся кремную основу в композициях для личной гигиены получают смешиванием необходимого количества всех жирных кислот с необходимым количеством гидроксида калия. Мыло обычно образуется *in situ* во время смешивания.

Особенно подходящая косметически приемлемая основа представляет собой эмульсию вода-в-масле, содержащую в качестве непрерывной фазы силиконовые масла. Эмульсии вода-в-масле предпочтительно содержат смесь сшитых силиконовых эластомеров.

Включение смеси силиконовых эластомеров в эмульсию вода-в-масле можно использовать для косметически приемлемой основы для изготовления композиций по настоящему изобретению. Несмотря на то, что могут быть использованы силиконовые текучие среды, особенно предпочтительны силиконовые эластомеры, которые являются сшитыми. В противоположность текучим силиконовым полимерам физические свойства эластомеров обычно зависят скорее от числа поперечных связей, чем от молекулярной массы. Способность силиконовых эластомеров к набуханию делает их идеальными загустителями для масляных фаз. Эластомеры вызывают ощущение гладкости и мягкости при нанесении на кожу или волосы. Их также можно использовать в качестве средств доставки ароматизирующих веществ, витаминов и других добавок в косметические композиции.

Подходящими смесями силиконовых эластомеров или гелями, которые доступны для приобретения и пригодны для включения в композицию по изобретению, а также, как обнаружено, обеспечивают повышенную стабильность, являются композиции силиконовых органических эластомеров от фирмы Dow Corning® продукт EL-8051 IN [название по номенклатуре INCI: сшитый полимер изодецил-неопентаноат (и) диметикон/бис-изобутил PPG-20]; продукт EL-8050 [название по номенклатуре INCI: сшитый полимер изододекан (и) диметикон/бис-изобутил PPG 20]; продукты DC 9040, DC9041, DC9045 (сшитый полимер диметикон); продукты DC 9506, 9509 (сшитый полимер диметикон-винилдиметикон); материалы Shin-Etsu KSG-15, KSG-16 и KSG-17 (сшитый полимер диметикон-винилдиметикон). Кроме того, предпочтительно, чтобы композиция содержала 5-50% силиконового эластомера по массе композиции.

Композиция по настоящему изобретению может необязательно содержать компоненты, отбеливающие кожу, например экстракт алоэ, лактат аммония, арбутин, азелаиновую кислоту, койевую кислоту, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, сложные эфиры цитрата, производные 3-дифенилпропана, 2,5-дигидроксibenзойную кислоту и ее производные, эллаговую кислоту, экстракт фенхеля, глюкопиранозил-1-аскорбат, глюконовую кислоту, гликолевую кислоту, экстракт зеленого чая, гидрохинон, 4-гидроксианизол и его производные, производные 4-гидроксibenзойной кислоты, гидроксикарбиловую кислоту, лимонный экстракт, линолевую кислоту, аскорбилфосфат магния, экстракт корня тутового дерева, производные 2,4-резорцина, производные 3,5-резорцина, салициловую кислоту, витамины, такие как витамин B6, витамин B12, витамин C, витамин A, дикарбоновую кислоту, производные резорцина, гидроксикарбоновую кислоту, такую как молочная кислота и ее соли, например лактат натрия, и их смеси.

Кроме того, хотя и не предпочтительно, композиция может содержать солнцезащитный фильтр. Может быть добавлен любой солнцезащитный фильтр, который подходит для использования с основой. Предпочтительно могут быть добавлены солнцезащитные UV-A и UV-B фильтры.

Композиция по изобретению может предпочтительно содержать солнцезащитный UV-A фильтр, который представляет собой дибензоилметан или его производные. Предпочтительные производные дибензоилметана выбраны из 4-трет-бутил-4'-метоксидибензоилметана, 2-метилдибензоилметана, 4-метилдибензоилметана, 4-изопропилдибензоилметана, 4-трет-бутилдибензоилметана, 2,4-диметилдибензоилметана, 2,5-диметилдибензоилметана, 4,4'-диизопропилдибензоилметана, 2-метил-5-изопропил-4'-метоксидибензоилметана, 2-метил-5-трет-бутил-4'-метоксидибензоилметана, 2,4-диметил-4'-метоксидибензоилметана или 2,6-диметил-4-трет-бутил-4'-метоксидибензоилметана. Наиболее предпочтительным производным дибензоилметана является 4-трет-бутил-4'-метоксидибензоилметан. Композиция по изобретению предпочтительно содержит от 0,1 до 10%, более предпочтительно от 0,2 до 5%, еще более предпочтительно от 0,4 до 3% по массе дибензоилметана или его производного в расчете на общую массу композиции и включая все поддиапазоны.

Композиция также может предпочтительно содержать органический солнцезащитный UV-B фильтр, выбранный из класса коричной кислоты, салициловой кислоты, дифенилакриловой кислоты и их производных. Иллюстративным неограничивающим примером солнцезащитных UV-B фильтров, коммерчески доступных и пригодных для включения в композицию согласно изобретению, являются Octisalate™, Homosalate™, NeoHelipan™, Octocrylene™, Oxybenzone™ или Parsol MCXTM. Солнцезащитный UV-B фильтр наиболее предпочтительно представляет собой 2-этилгексил-4-метоксициннамат, коммерчески доступный в виде Parsol MCX. Содержание органического солнцезащитного UV-B фильтра предпочтительно составляет от 0,1 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 7% по массе композиции. Было замечено, что присутствие органического солнцезащитного UV-B фильтра, такого как 2-этилгексил-4-метоксициннамат, вызывает дальнейшую быструю деградацию дибензоилметанового солнцезащитного UV-A фильтра в присутствии ультрафиолетового излучения. Обнаружено, что присутствие соединения сложного эфира розмариновой кислоты в высокой степени эффективно для стабилизации композиции, даже в случае присутствия солнцезащитных UV-B фильтров.

Полезные неорганические средства защиты от солнечных лучей также предпочтительно используются в настоящем изобретении. Они включают, например, оксид цинка, оксид железа, диоксид кремния, такой как коллоидный диоксид кремния и диоксид титана.

Консерванты также могут быть добавлены в композиции для защиты от роста потенциально вредных микроорганизмов. Подходящими традиционными консервантами для композиций по настоящему изобретению являются сложные алкильные эфиры парагидроксibenзойной кислоты. Другие консерванты, которые стали применяться позднее, включают производные гидантоина, соли пропионата и различные соединения четвертичного аммония. Особенно предпочтительными консервантами являются феноксиэтанол, метилпарабен, пропилпарабен, имидазолидинилмочевина, дегидроацетат натрия, бензиловый спирт, алкандиолы, наиболее предпочтительно 1,2-октандиол и феноксиэтанол. Консерванты следует выбирать с учетом применения композиции и возможной несовместимости между консервантами и другими ингредиентами. Консерванты предпочтительно применяют в количествах от 0,01 до 2% по массе композиции.

Разнообразные другие необязательные материалы могут присутствовать в композиции. Они могут

включать противомикробные средства, такие как 2-гидрокси-4,2',4'-трихлордифениловый эфир (триклозан), 2,6-диметил-4-гидроксихлорбензол и 3,4,4'-трихлоркарбанилид; скраб и отшелушивающие частицы, такие как полиэтилен и диоксид кремния или оксид алюминия; охлаждающие агенты, такие как ментол; успокаивающие кожу средства, такие как алоэ вера; и красители.

Кроме того, композиции могут дополнительно содержать от 0 до 10% по массе замутнителей и перламутровых добавок, таких как дистеарат этиленгликоля, диоксид титана или Lytron® 621 (сополимер стирола/акрилата); все из которых являются полезными для улучшения внешнего вида или свойств продукта.

Разбавители, отличные от воды, могут включать жидкие или твердые смягчающие средства, растворители, увлажняющие средства, загустители и порошки. Примерами каждого из указанных типов носителей, которые могут быть использованы отдельно или в виде смесей одного или нескольких носителей, являются следующие вещества: смягчающие средства, такие как стеариловый спирт, глицерилмонорицинолеат, норковый жир, цетиловый спирт, изопропилэостеарат, стеариновая кислота, изобутилпальмитат, изоцетилстеарат, олеиловый спирт, изопропиллаурат, гексиллаурат, децилолеат, октадеканол-2, изоцетиловый спирт, эйкозаниловый спирт, бегениловый спирт, цетилпальмитат, силиконовые масла, такие как диметилполисилоксан, ди-н-бутилсебацат, изопропилмирилат, изопропилпальмитат, изопропилстеарат, бутилстеарат, полиэтиленгликоль, триэтиленгликоль, ланолин, масло какао, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, пальмоядерное масло, рапсовое масло, масло энотеры, соевое масло, подсолнечное масло, масло авокадо, кунжутное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, касторовое масло, ацетилированные ланолиновые спирты, минеральное масло, бутилмирилат, изостеариновая кислота, пальмитиновая кислота, изопропиллинолеат, лауриллактат, миристиллактат, децилолеат, миристилмирилат; растворители, такие как этиловый спирт, изопропанол, ацетон, простой моноэтиловый эфир этиленгликоля, простой монобутиловый эфир диэтиленгликоля, простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

Предпочтительно к композиции могут быть добавлены активные агенты, отличные от кондиционирующих добавок для кожи, описанных выше. Эти активные ингредиенты могут быть предпочтительно выбраны из бактерицидных веществ, витаминов, активных веществ против угрей; активных веществ против морщин, активных веществ против атрофии кожи и для восстановления кожи; активных веществ для восстановления кожного барьера; нестероидных косметических смягчающих средств; искусственных компонентов, способствующих загару и ускорителей загара; активных веществ для отбеливания кожи; солнцезащитных активных ингредиентов; стимуляторов салоотделения; ингибиторов салоотделения; антиоксидантов; ингибиторов протеазы; активных компонентов для лифтинга; ингредиентов против зуда; ингибиторов роста волос; ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы; усилителей десквамативного фермента; агентов против гликозилирования или их смесей и т.п.

Эти активные агенты могут быть выбраны из водорастворимых активных агентов, маслорастворимых активных агентов, фармацевтически приемлемых солей и их смесей. Используемый здесь термин "активный агент" означает активные вещества, содержащиеся в средствах личной гигиены, которые могут быть использованы для благотворного воздействия на кожу и/или волосы, и которые обычно не используют для эффекта кондиционирования кожи, обеспечиваемого смягчающими веществами, как определено выше. Используемый здесь термин "безопасное и эффективное количество" означает такое количество активного агента, которое является достаточно высоким для изменения состояния, подлежащего лечению, или для оказания желаемого благоприятного воздействия на кожу, но достаточно низким для того, чтобы избежать серьезных побочных эффектов. Используемый здесь термин "благоприятное воздействие" означает терапевтическое, профилактическое и/или длительное благоприятное воздействие, связанное с лечением конкретного состояния с помощью одного или нескольких активных агентов, описанных здесь. Безопасное и эффективное количество активного агента(ов) будет изменяться в зависимости от конкретного активного агента, способности активного вещества проникать через кожу, возраста, состояния здоровья и состояния кожи пользователя, а также других подобных факторов.

Порошки включают мел, тальк, фуллерову глину, каолин, крахмал, смолы, коллоидный диоксид кремния, полиакрилат натрия, смектиты тетраалкил- и/или триалкилариламмония, химически модифицированный алюмосиликат магния, органически модифицированную монтмориллонитовую глину, гидратированный силикат алюминия, карбоксивиниловый полимер, карбоксиметилцеллюлозу натрия, моностеарат этиленгликоля.

Косметически приемлемая основа обычно составляет от 10 до 99,9%, предпочтительно от 50 до 99% по массе композиции и в отсутствие других косметических добавок может формировать остальную часть композиции.

Композиция по изобретению может предпочтительно содержать стандартную дезодорирующую основу в качестве косметически приемлемого носителя. Под дезодорантом подразумевают продукт в форме карандаша, ролика или продукт в среде пропеллента, который используют для личного благоприятного дезодорирующего воздействия, например для нанесения на область подмышек, и который может содержать или может не содержать активные антиперспирантные вещества.

Дезодорирующие композиции, как правило, могут быть в форме твердых сухих веществ, мягких сухих веществ, гелей, кремов, а также жидкостей и их распределяют при помощи аппликаторов, соответствующих физическим характеристикам композиции. Дезодорирующие композиции, которые наносят посредством роликов, как правило, содержат жидкий носитель. Такой жидкий носитель может быть гидрофобным или содержать смесь как гидрофильных, так и гидрофобных жидкостей. Они могут быть в форме эмульсии или микроэмульсии. Содержание жидкого носителя или смеси носителей часто составляет от 30 до 95% по массе композиции и во многих случаях от 40 до 80%. Гидрофобные жидкие носители, как правило, могут содержать одно или несколько веществ, выбранных в пределах химических классов силоксанов, углеводородов, разветвленных алифатических спиртов, сложных и простых эфиров с температурой плавления не выше 25°C и температурой кипения, равной по меньшей мере 100°C. Гидрофильные жидкости носителей, которые можно использовать в композициях настоящего документа, обычно содержат воду и/или одно- или многоатомный спирт или водорастворимый гомолог. Одноатомные спирты часто являются короткоцепочечными, что означает, что они содержат до 6 атомов углерода, а на практике чаще всего представляют собой этанол или иногда изопропанол. Многоатомные спирты обычно включают этиленгликоль или пропиленгликоль, или можно использовать гомолог, такой как диэтиленгликоль. Можно добавлять и другой, отличный от упомянутых, подходящий носитель и компонент, используемые для дезодорирующей композиции.

Когда композиция находится в форме антибактериального геля для рук, косметически приемлемая основа может содержать спирт и воду. Наиболее предпочтительными спиртами являются этиловый спирт и изопропиловый спирт. Даже смесь двух или более спиртов может быть предпочтительно использована в композиции антибактериального геля для рук. Содержание спирта предпочтительно находится в диапазоне от 50 до 95%, более предпочтительно от 60 до 80% и наиболее предпочтительно от 65 до 80% по массе композиции антибактериального геля для рук.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать широкий спектр других необязательных компонентов. В документе "CTFA Personal care Ingredient Handbook", Second Edition, 1992, который полностью включен в настоящее описание посредством, описано широкое разнообразие неограничивающих косметических и фармацевтических ингредиентов, обычно используемых в отрасли производства средств для ухода за кожей, которые являются подходящими для использования в композициях по настоящему изобретению. Примеры включают антиоксиданты, связывающие вещества, биологические добавки, буферные агенты, красители, загустители, полимеры, вяжущие вещества, ароматические добавки, влагоудерживающие вещества, замутняющие компоненты, кондиционеры, регуляторы pH, натуральные экстракты, эфирные масла, средства для чувствительной кожи, успокаивающие средства для кожи и средства для заживления кожи.

Композиция по настоящему изобретению может также содержать один или несколько из следующих ингредиентов, например бензетония хлорид (ВЕС), бензалкония хлорид (ВКС), хлорксиленол, цинк-пиритон (ZPT), креатин и креатинин.

Несмываемая композиция предпочтительно означает такую композицию, которую не требуется удалять с поверхности тела человека после нанесения композиции, например крема для кожи, лосьона для тела, антибактериального геля для рук, дезодорантов и т.д.

Смываемая композиция предпочтительно означает такую композицию, которую предполагается/требуется удалить с поверхности тела путем промывания растворителем, предпочтительно водой, после нанесения композиции, например композиции для мытья рук, композиции для мытья лица и т.д.

В настоящем изобретении предлагается также способ очистки или дезинфекции поверхности, включающий стадии нанесения композиции по изобретению на указанную поверхность в случае несмываемой композиции. Этот способ необязательно включает дополнительную стадию по меньшей мере частичного удаления композиции с поверхности, если она находится в форме смываемой композиции. Предпочтительно стадию по меньшей мере частичного удаления композиции осуществляют менее чем через 5 мин после стадии нанесения композиции на субстрат. Предпочтительно этот способ является нетерапевтическим.

Также в настоящем изобретении предлагается применение композиции по настоящему изобретению, как описано выше, для улучшения антимикробного эффекта. Улучшенный антимикробный эффект предпочтительно означает, что после нанесения композиции по настоящему изобретению остаточное количество микробов на поверхности значительно уменьшается. Таким образом, композиция по настоящему изобретению может обеспечить длительные/продолжительные антимикробные эффекты.

В настоящем изобретении предлагается также применение композиции, содержащей ниацинамид и пиколинамид, для индукции секреции антимикробных пептидов (AMP) при нанесении на наружную поверхность тела человека.

Композиция, содержащая ниацинамид и пиколинамид, для применения в настоящем изобретении, предпочтительно индуцирует секрецию AMP из кератиноцитов. Таким образом, секретлируемые AMP обеспечивают улучшение иммунитета наружной поверхности тела человека. Наружная поверхность включает кожу, кожу головы или полость рта.

С помощью настоящего изобретения было обнаружено, что комбинация ниацинамида и пиколина-

мида активирует кератиноциты, являющиеся основными клетками в эпидермисе кожи, для обеспечения преимуществ настоящего изобретения, а именно индуцирует секрецию антимикробных пептидов (AMP). Это приводит к усилению защитного экрана против микробов. Таким образом, композиция, содержащая ниацинамид и пиколинамид, обеспечивает защиту организма от инфекций путем усиления собственной защиты организма. Иными словами, активное вещество подготавливает поверхность тела к защите от микроорганизмов. Преимуществом этого является обеспечение длительной защиты, например до 24 ч защиты от микроорганизмов.

Композицию по настоящему изобретению можно применять предпочтительно для гигиены рук.

Предпочтительное предполагаемое применение композиции по настоящему изобретению является нетерапевтическим и/или косметическим.

Также в настоящем изобретении предлагается применение композиции для гигиены рук.

Таким образом, в настоящем изобретении также предлагается применение комбинации никотинамида и пиколинамида в композиции, содержащей косметически приемлемую основу для индукции секреции антимикробных пептидов. Предпочтительно в изобретении предлагается такое применение синергетической комбинации никотинамида и пиколинамида. Таким образом, в изобретении предпочтительно предлагается применение комбинации никотинамида и пиколинамида в композиции, содержащей косметически приемлемую основу для синергетической индукции секреции антимикробных пептидов. Преимущества, касающиеся композиции согласно настоящему изобретению, в равной степени относятся к данному применению в соответствии с изобретением.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

#### Примеры

Получение композиции согласно настоящему изобретению.

В качестве примера композицию антибактериального геля для рук изготавливали в соответствии с табл. 1, используя способ, известный в данной области.

Таблица 1

Ингредиенты	Мас. %
Этиловый спирт	62,000
Изопропиловый спирт	3,000
Ниацинамид	2,500
Пиколинамид	2,500
Глицерин	+1,000
Ароматизирующее вещество	0,075
Аминометилпропанол	0,147
Токоферилацетат	0,050
Тетранатрий EDTA	0,005
Вода	До 100

Кроме того, композицию роликового дезодоранта также готовили в соответствии с табл. 2, используя способ, известный в данной области.

Таблица 2

Ингредиенты	Мас. %
Ниацинамид	2,50
Пиколинамид	2,50
Масло подсолнечное	4,00
Глицерин	4,00
Этоксированный спирт C18/E2	2,60
Этоксированный спирт C18/E20	0,60
2-Феноксизтанол	0,40
3-Йод-2-пропинилбутилкарбамат, PEG-лаурат и PEG-дилаурат	0,07
Вода	До 100

Эксперимент *in vitro* с комбинацией ниацинамида и пиколинамида в соответствии с настоящим изобретением для получения AMP (псориазин).

Эксперимент проводили с использованием следующего протокола.

Стадия 1. Неонатальные первичные клетки кожи кератиноцитов (NHEK) получали от Lonza®. Эксперимент проводили, используя вышеупомянутые клетки с числом пассажей от 3 до 4. Затем клетки высеивали (35000 клеток/лунку) в 24-луночную планшете со средой для культивирования кератиноцитов (KGM), полученной от фирмы Invitrogen®. Затем планшет инкубировали при 37±2°C в инкубаторе CO<sub>2</sub> в течение 48 ч.

Стадия 2. Через 48 ч после инкубации дифференцировку клеток индуцировали путем замены свежей средой KGM, дополненной 2 мМ раствором хлорида кальция. Затем инкубировали при 37±2°C в инкубаторе CO<sub>2</sub> в течение 48 ч.

Стадия 3. После этого клетки обрабатывали различными концентрациями ниацинамида и пиколинамида и их комбинацией при различной концентрации в соответствии с табл. 3 со средой для культиви-

рования кератиноцитов, дополненной 2 мМ раствором хлорида кальция.

Таблица 3

Номер примера	Лечение
A	Контроль (без ниацинамида и/или пиколинамида)
B	5 мМ ниацинамид
C	10 мМ ниацинамид
D	5 мМ пиколинамид
E	10 мМ пиколинамид
1	10 мМ ниацинамид + 10 мМ пиколинамид
2	5 мМ ниацинамид + 10 мМ пиколинамид
3	10 мМ ниацинамид + 5 мМ пиколинамид

Стадия 4. После вышеуказанного лечения клетки снова инкубировали при  $37\pm 2^\circ\text{C}$  в инкубаторе  $\text{CO}_2$  в течение 72 ч.

Стадия 5. Через 72 ч после инкубации супернатант клеточной культуры из каждой лунки собирали в стерильную пробирку. Затем образцы хранили при  $-80^\circ\text{C}$  до применения в тестировании секреции псориазина с помощью стандартных методов ELISA с использованием набора ELISA для псориазина, полученного от фирмы Circulx® (No: CY - 8073). В текущем эксперименте псориазин использовали в качестве маркера для AMP.

Стадия 6. Метод ELISA осуществляли с использованием 100 мкл супернатанта клеточной культуры из каждого образца. Данные выражены в виде кратного изменения по сравнению с контролем (без ниацинамида и/или пиколинамида, пример A).

Результаты обобщены ниже в табл. 4.

Таблица 4

Номер примера	Кратное изменение секреции псориазина	SD
A	1	0
B	1,8	0,26
C	3,3	0,17
D	3,5	0,03
E	3,8	0,68
1	12,8	0,81
2	9,4	0,93
3	12,1	1,22

Из приведенной выше таблицы видно, что композиции, которые находятся в объеме настоящего изобретения (примеры 1-3), обеспечивают гораздо лучшее кратное изменение секреции псориазина (AMP), чем контрольные примеры (примеры B-E). Также отмечается, что пример B (5 мМ ниацинамид) и пример E (10 мМ пиколинамид) при комбинировании (пример 2) обеспечивают синергетический эффект в генерации AMP. Синергетический эффект также наблюдается для примера 1 (комбинация примера C и примера E) и примера 3 (комбинация примера C и примера D).

Таким образом, из приведенного выше описания ясно, что в соответствии с настоящим изобретением может быть получена композиция для улучшенного антимикробного эффекта путем усиления образования AMP.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для местного применения для личной гигиены, содержащая ниацинамид и пиколинамид, в которой молярное отношение ниацинамида к пиколинамиду составляет от 1:5 до 5:1.
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что молярное отношение ниацинамида к пиколинамиду составляет от 1:2 до 2:1.
3. Композиция по любому из пп.1, 2, дополнительно содержащая косметически приемлемую основу.
4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая агент, оказывающий благоприятное воздействие на кожу.
5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, имеющая форму несмываемой композиции.
6. Композиция по любому из пп.1-4, имеющая форму смываемой композиции.
7. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что указанная несмываемая композиция представляет собой лосьон, крем, дезодоранты, антибактериальный гель для рук и спрей для тела.
8. Способ дезинфекции наружной поверхности тела человека, включающий стадии нанесения композиции по любому из предшествующих пунктов на указанную поверхность.
9. Способ по п.8, отличающийся тем, что композиция имеет форму смываемой композиции, и способ включает дополнительную стадию, по меньшей мере, частичного удаления композиции.
10. Способ по п.9, отличающийся тем, что стадию, по меньшей мере, частичного удаления композиции осуществляют менее чем через 5 мин после стадии нанесения композиции на наружную поверхность тела человека.

11. Применение композиции по любому из пп.1-7 для получения антимикробного эффекта при нанесении композиции на наружную поверхность тела человека.

12. Применение композиции, содержащей ниацинамид и пиколинамид, по любому из пп.1-7 для индукции секреции антимикробных пептидов (AMP) при нанесении на наружную поверхность тела человека.

13. Применение композиции, содержащей ниацинамид и пиколинамид, по п.12 для индукции секреции антимикробных пептидов (AMP) из кератиноцитов.

