

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201991185 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.01.13

(51) Int. Cl. *A61K 8/44* (2006.01)  
*A61Q 1/02* (2006.01)  
*A61K 8/02* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2017.12.18

---

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛИЧНОЙ ГИГИЕНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЦИСТИН

---

(31) 62/437261

(32) 2016.12.21

(33) US

(86) PCT/EP2017/083223

(87) WO 2018/114749 2018.06.28

(71) Заявитель:  
ЮНИЛЕВЕР Н.В. (NL)

(72) Изобретатель:  
Бучалова Мария, Моаддел Тинуш, Цю  
Цян (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены композиции для личной гигиены, для местного применения, с приемлемым для кожи pH, содержащие цистин, который солюбилизирован или имеет небольшой размер кристаллов менее 20 мкм. Также описан способ получения указанной композиции.

A1

201991185

201991185

A1

## 5 КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛИЧНОЙ ГИГИЕНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЦИСТИН

### Область техники

Настоящее изобретение относится к композициям для личной гигиены, для местного применения, содержащим цистин, и к способам их получения, где указанные композиции имеют рН в диапазоне, подходящем для применения на коже, и содержат цистин.

### Уровень техники

Композиции для личной гигиены, предназначенные для местного применения, должны быть приготовлены таким образом, чтобы иметь приемлемый для кожи рН, но многие из предпочтительных с косметической точки зрения соединений имеют низкую растворимость при таком рН, и их растворимость существенно выше при сильно щелочном или сильно кислом рН, который находится за пределами переносимого кожей диапазона. Некоторые примеры таких соединений включают салициловую кислоту, фумаровую кислоту, азелаиновую кислоту, сорбиновую кислоту, мочевую кислоту, альгиновую кислоту, аминокислоты и другие цвиттерионные соединения, такие как, например, тирозин, изолейцин, триптофан, фенилаланин. Одним из таких соединений, например, является цистин, что неудачно, поскольку именно цистин служит строительным блоком для выработки глутатиона в организме. Глутатион (GSH) представляет собой трипептид, который состоит из глутамата, цистеина и глицина. Он присутствует во всех тканях у млекопитающих. Это основной антиоксидант в живом организме: он защищает клетки от окисления путем гашения активных форм кислорода. Считается, что GSH играет важную роль в защите клеток от цитотоксического воздействия ионизирующего излучения, тепла, некоторых химических веществ и, в значительной степени, солнечного ультрафиолетового излучения (Tyrell с соавторами, Photochem. Photobiol. 47: 405-412, 1988; Meister, J. Biol. Chem. 263: 205-217, 1988; Meister, Science 200: 471-477, 1985). Это справедливо для всех частей тела, но особенно важно для кожи, которая особенно сильно подвержена разрушительному воздействию излучения, особенно ультрафиолетового излучения, и экологических факторов. Снижение внутриклеточной концентрации глутатиона в коже связано с повреждением клеток, воспалением, потемнением кожи, нарушениями пигментации кожи, появлением пятен или веснушек, вызванным воздействием

5 ультрафиолетового излучения, физиологическим старением и тому подобным. Поэтому очень желательно усилить выработку глутатиона в коже.

Логичным подходом, казалось бы, является обеспечение клеток экзогенным источником GSH (например, путем приема внутрь или местного применения). К сожалению, GSH не является биодоступным при экзогенном введении, то есть, будучи локализован вне  
10 клетки, он расщепляется на составные аминокислоты (глутамат, цистеин и глицин) для поглощения клеткой и синтеза трипептида GSH. Таким образом, GSH не может быть напрямую транспортирован в клетки и, следовательно, сам по себе не приводит к внутриклеточному увеличению содержания глутатиона. Биосинтез GSH происходит в  
15 клетке строго регулируемым образом. Количество глутатиона в клетках в значительной степени зависит от доступности цистеина в клетках. Цистеин, составная аминокислота GSH, может повышать уровни GSH в клетке, но открытая сульфгидрильная группа цистеина делает его нестабильным и реакционноспособным, а также вызывает сильный неприятный запах. В отличие от цистеина, цистин можно вводить безопасно; цистин  
20 транспортируется в клетку и превращается в цистеин внутри клетки, и тогда цистеин становится доступным для внутриклеточной выработки GSH.

Были описаны композиции для местного применения, содержащие различные аминокислоты и другие активные вещества для ухода за кожей - см., например, Tanojo US7300649B, продукт Laboratoire Filorga, Schlachter WO 00/03689, Ermolin и др. US2011183040, Garlen и др. US4707354, Muller и др. US8361446, Hermann и др. US8241681.  
25 Были описаны композиции для стимулирования внутриклеточной выработки глутатиона. См., например, Chiba и др.: патент США 7740831, Crum и др. (USRE37934, USRE42645, WO2016/033183 и US20050271726); Mammone: патент США 6149925 и публикацию Perricone US 20060063718.

Цистин обычно поступает в организм из пищи. Однако доставка цистина из  
30 композиций для местного применения является сложной задачей из-за его чрезвычайно низкой растворимости в биологически приемлемом носителе в нейтральном диапазоне pH, который является именно тем диапазоном pH, который необходим для местного применения. Растворимость цистина в воде составляет 0,112 мг/мл при 25°C; цистин более растворим в водных растворах с pH менее 2 или pH выше 8. Были предприняты попытки  
35 увеличить растворимость L-цистина. См., например, Erich Königsberger, Zhonghua Wang, Lan-Chi Königsberger Solubility of L-Cystine in NaCl and Artificial Urine Solution; Monatshefte für

- 5 Chemie, January 2000, Volume 131, Issue 1, pp 39-45; Hsieng-Cheng TsengHsieng-Cheng Tseng et.al, Solubilities of amino acids in water at various pH values under 298.15 K, Fluid Phase Equilibria 285(1):90-95, October 2009; F. Apruzzese, et.al Protonation equilibria and solubility of L-Cystine, Talanta, 56, 459-469, 2002; C. Bretti, et.al Solubility and activity coefficients of acidic and basic nonelectrolytes in aqueous salt solutions. J. Chem.Eng. Data, 50,1761-1767, 2005;
- 10 Michael D. Ward, Jeffrey D. Rimer, US8450089; Michael D. Ward, Zina Zhou, US8916609; Hara, et.al US 5316767; Longqin Hu, US 2014/0187546.

Настоящее изобретение частично основано на неожиданно обнаруженном факте того, что соединения, такие как цистин, можно включать в состав композиций для личной гигиены, предназначенных для местного применения, при приемлемом для кожи pH с

15 растворимостью, превышающей обычную, в виде кристаллов очень малого размера.

#### **Краткое описание изобретения**

В одном варианте реализации настоящее изобретение включает способ получения композиции для личной гигиены, для местного применения, включающий стадии:

- 20 a. перемешивание от примерно 0,5 до примерно 10% цистина в основном водном растворе при pH от 9 до 14 с получением водного раствора цистина;
- b. перемешивание полученного водного раствора цистина с ламеллярной жидкой кристаллической или ламеллярной гелевой фазой «жирная кислота-мыло» с получением композиции, содержащей цистин в водной фазе в солюбилизированном виде или в форме
- 25 кристаллов, где от 90 до 100% кристаллов имеют размер от 100 нм до 20 микрон,
- причем pH композиции находится в диапазоне от 3,5 до 8,5.

#### **Подробное описание изобретения**

В описании и формуле изобретения следующие термины имеют значения, конкретно связанные с настоящим изобретением, если из контекста явным образом не

30 следует иное.

Фразы «в одном из вариантов реализации» и «в некоторых вариантах реализации», используемые в данном документе, не обязательно имеют отношение к одному и тому же варианту (вариантам) реализации, хотя это может быть. Кроме того, фразы «в другом из вариантов реализации» и «в некоторых других вариантах реализации», используемые в

5     данном документе, не обязательно относятся к другому варианту реализации, хотя это может быть. Таким образом, как описано ниже, различные варианты реализации изобретения можно с легкостью объединить без отклонения от объема или сущности изобретения. Кроме того, каждый из примеров приведен в связи с различными вариантами реализации изобретения, которые предназначены для иллюстрации, а не для ограничения.

10           За исключением примеров или случаев, где явным образом указано иное, все числовые значения в настоящем описании, указывающие на количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или применение, следует понимать как модифицированные словом «примерно». Все количества указаны в расчете на массу конечной композиции, если не указано иное. Настоящее изобретение следует  
15     рассматривать как охватывающее все варианты реализации, которые определены в формуле изобретения как многократно зависящие друг от друга, независимо от того, что пункты формулы изобретения могут быть определены без множественной зависимости или избыточности. При определении любого диапазона концентрации или количества любая конкретная верхняя концентрация может быть связана с любой конкретной более низкой  
20     концентрацией или количеством.

Под термином «содержащий» подразумевают «включающий», но не обязательно «состоящий из» или «составленный из». Другими словами, перечисленные этапы или варианты не являются исчерпывающими.

25           Термин «кожа» следует понимать как включающий кожу на лице, шее, груди, спине, руках (включая подмышки), кистях рук, ногах, ягодицах и коже головы.

Термин «не требующая смывания композиция» относится к композиции, которую наносят на кожу и которая не предназначена для смывания или споласкивания в течение некоторого промежутка времени, в частности, часов, в отличие от композиций для очищения или мытья, или ополаскивания кожи, которые удаляют ополаскиванием или  
30     смывают сразу или через несколько минут после нанесения.

«Нетвердый» по отношению к композиции означает, что композиция имеет измеримую вязкость (измеряемую, например, с помощью вискозиметра Brookfield DV-I + (20 об/мин (RPM), шпиндель RV6, 30 секунд, 20°C) в диапазоне от 1 Па·с (Pas) до 500 Па·с, предпочтительно от 2 Па·с до 100 Па·с, более предпочтительно от 3 Па·с до 50 Па·с.

5 Термин «композиция для личной гигиены» относится к любому продукту, применимому к организму человека для улучшения внешнего вида, защиты от солнца, очищения, борьбы с запахом, увлажнения или общей эстетики. Неограничивающие примеры композиций для личной гигиены включают лосьоны для кожи, кремы, гели, лосьоны, стики, шампуни, кондиционеры, гели для душа, туалетные мыла, 10 антиперспиранты, дезодоранты, кремы для бритья, депиляторы, помады, основы, туши для ресниц, средства для автозагара и солнцезащитные лосьоны.

Термин «косметическая композиция для кожи» имеет отношение к любому продукту, наносимому на тело человека для улучшения внешнего вида, защиты от солнца, уменьшения морщин или других признаков фотостарения, контроля над запахом, для 15 осветления кожи, выравнивания тона кожи или общей эстетики. Неограничивающие примеры актуальных косметических композиций для кожи включают в себя лосьоны для кожи, кремы, гели, стики, антиперспиранты, дезодоранты, помады, основы, туши для ресниц, жидкие или гелевые средства для мытья тела, мыла, кремы для автозагара и солнцезащитные лосьоны.

20 Композиция для личной гигиены, полученная согласно технологии, предложенной в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой не требующую смывания нетвердую косметическую композицию для кожи, поскольку в состав таких композиций наиболее сложно включать цистин ввиду его малой растворимости. Повышенная растворимость цистина в композициях повышает доступность цистина для большей 25 доставки через кожу и улучшенного ощущения композиции на коже (снижает пористость).

В одном из вариантов реализации композиции согласно настоящему изобретению получены способом согласно настоящему изобретению.

В одном из вариантов реализации способ согласно настоящему изобретению включает стадии:

30 Стадия а.: перемешивание от 0,5 до 10%, или от 0,5 до 1,3%, цистина в основном водном растворе при pH от 9 до 14, или от 9 до 12, или от 9 до 10 с получением водного раствора цистина. Указанный основной водный раствор готовят в подходящем сильном основании, включая, но не ограничиваясь ими, гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин и их смеси. Чем больше количество 35 цистина, тем больший pH основного раствора требуется. Раствор готовят при комнатной температуре при аккуратном перемешивании до исчезновения видимых кристаллов.

5 Стадия b.: перемешивание указанного водного раствора цистина с ламеллярной жидкой кристаллической или ламеллярной гелевой фазой «жирная кислота-мыло» с получением композиции, содержащей цистин в водной фазе в солюбилизированном виде или в форме кристаллов, где от 90 до 100% кристаллов имеют размер от 100 нм до 20 микрон.

10 Когда цистин добавляют к жидкой кристаллической или ламеллярной гелевой фазе жидкая кислота-мыло из раствора с высоким pH, имеет место ограниченный рост кристаллов цистина, и средний размер частиц цистина составляет менее 20 микрометров. Кроме малого размера частиц цистина изобретатели неожиданно обнаружили, что цистин при добавлении к жирным кислотам и нейтрализации ими также остается солюбилизированным на уровне от 150 ppm до 1000 ppm.

15 Таким образом, в настоящем изобретении достигается размер кристаллов цистина менее 20 микрометров для обеспечения приятного ощущения от состава и отсутствия зернистости и при этом желаемой повышенной растворимости цистина от 150 ppm до 1000 ppm. Дополнительная неожиданная польза, наблюдаемая при добавлении цистина посредством способа согласно настоящему изобретению по сравнению с добавлением  
20 цистина другим способом, то есть не способом согласно настоящему изобретению, заключается в лучшей гомогенности цистина в составе. Это обеспечит лучшее покрытие поверхности цистином при нанесении продукта на кожу, что потенциально улучшит его биодоступность и эффективность. В конечном итоге цистин в форме небольших кристаллов также обеспечивает более высокую скорость растворения по сравнению со  
25 скоростью растворения кристаллов цистина более крупных размеров.

Жирная кислота должна быть нейтрализована до уровня, обеспечивающего образование ламеллярной жидкой кристаллической фазы или ламеллярной гелевой фазы. Говоря в общем, ламеллярная жидкая кристаллическая или ламеллярная гелевая фаза для системы с нейтрализованной жирной кислотой будет образовываться при мольном  
30 отношении от 10:1 до 1:10 (жирная кислота : мыло). В одном из вариантов реализации мольное отношение жирная кислота: мыло составляет от 5:1 до 1:5. В альтернативном варианте указанное отношение составляет от 3:1 до 1:3. Количество и температура, при которых образуется ламеллярная жидкая кристаллическая или ламеллярная гелевая фаза также зависит от длины цепи жирной кислоты и типа и количества воды, присутствующей  
35 в составе. В основе не требующего смывания крема ламеллярный жидкий кристалл или ламеллярный гель образуется при температуре 50-60°C.

5            Размер кристаллов может быть измерен микроскопическим методом.

10           В одном из вариантов реализации применяемые жирные кислоты имеют длину цепи в диапазоне от C10 до C22. В одном из вариантов реализации жирные кислоты имеют длину цепи в диапазоне от C14 до C20, или в альтернативном варианте C16 и/или C18. В одном из вариантов реализации жирная кислота представляет собой смесь C16 и C18 в массовом отношении от 2:1 до 1:2.

15           В одном из вариантов реализации pH композиции для личной гигиены составляет от 3,5 до 8,5. В других вариантах реализации pH композиции для личной гигиены составляет от pH 3,5 до pH 8. В некоторых вариантах реализации pH композиции для личной гигиены составляет от pH 5 до pH 7,8. В некоторых вариантах реализации pH композиции для личной гигиены составляет от 5 and 7,5.

             Все дополнительные ингредиенты, описанные ниже, можно включать в композицию на любой стадии, при условии, что они полностью не мешают формированию ламеллярной жидкой кристаллической или ламеллярной гелевой фазы.

             Композиции могут включать дополнительные масла.

20           Подходящие масла включают смягчающие средства, жирные кислоты, жирные спирты, загустители и их комбинации. Они могут быть представлены в форме силиконовых масел, природных или синтетических сложных эфиров, углеводов, спиртов и жирных кислот. Количества смягчающих веществ могут быть любыми из диапазона от 0,1 до 95%, предпочтительно от 1 до 50%, в расчете на массу композиции.

25           Силиконовые масла можно разделить на летучие и нелетучие. Применяемый здесь термин «летучий» относится к тем материалам, которые имеют измеряемое давление пара при температуре окружающей среды. Летучие силиконовые масла предпочтительно выбирают из циклических (циклометикон) или линейных полидиметилсилоксанов, содержащих от 3 до 9, предпочтительно от 5 до 6 атомов кремния.

30           Нелетучие силиконовые масла, применяемые в качестве смягчающего материала, включают полиалкилсилоксаны, полиалкиларилсилоксаны и полиэфирсилоксановые сополимеры. По существу нелетучие полиалкилсилоксаны, применяемые здесь, включают, например, полидиметилсилоксаны с вязкостью от  $5 \times 10^{-6}$  до 0,1 м<sup>2</sup>/с при 25°C. К числу предпочтительных нелетучих смягчающих средств, применяемых в композициях согласно

- 5 настоящему изобретению, относятся полидиметилсилоксаны, имеющие вязкость от  $1 \times 10^{-5}$  до примерно  $4 \times 10^{-4}$  м<sup>2</sup>/с при 25°C.

Другим классом нелетучих силиконов являются эмульгирующие и неэмульгирующие силиконовые эластомеры. Представителем этой категории является диметикон/винилдиметикон кроссполимер, доступный как Dow Corning 9040, General  
10 Electric SFE 839 и Shin-Etsu KSG-18. Также можно применять силиконовые воски, такие как Silwax WS-L (диметикон сополиол лаурат).

Сложноэфирные смягчающие средства включают:

- а) Алкиловые эфиры насыщенных жирных кислот, имеющие от 10 до 24 атомов углерода. Примеры таких веществ включают бегенилнеопентаноат, изононилзонаноат,  
15 изопропилмиристат и октилстеарат.
- б) Эфиры алкоксикислот (ether-esters), такие как сложные эфиры жирных кислот и этоксилированных насыщенных жирных спиртов.
- в) Сложные эфиры многоатомных спиртов. Сложные эфиры этиленгликоля и моно- и ди-жирных кислот, сложные эфиры диэтиленгликоля и моно- и ди-жирных кислот, сложные  
20 эфиры полиэтиленгликоля (200-6000) и моно- и ди-жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и моно- и ди-жирных кислот, полипропиленгликоля 2000 моностеарат, этоксилированный моностеарат пропиленгликоля, сложные эфиры глицерина и моно- и ди-жирных кислот, сложные полиглицериновые эфиры жирных кислот, этоксилированный глицерилмоностеарат, моностеарат 1,3-бутиленгликоля, дистеарат 1,3-бутиленгликоля,  
25 сложный эфир полиоксиэтиленполиола и жирной кислоты, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот являются приемлемыми сложными эфирами многоатомных спиртов. Особенно подходящими являются сложные эфиры C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> спиртов и пентаэритрита, триметилпропана и неопентилгликоля.
- 30 d) Сложные эфиры в виде воска, такие как пчелиный воск, спермацетный воск и трибегениновый воск.
- е) Сложные эфиры сахара и жирных кислот, таких как полибегенат сахарозы и поликоттонседат сахарозы.

5 Природные сложноэфирные смягчающие вещества главным образом основаны на моно-, ди- и триглицеридах. Типичные представители глицеридов включают подсолнечное масло, хлопковое масло, масло огуречника, масло семян огуречника, масло примулы, касторовое и гидрогенизированное касторовое масло, масло рисовых отрубей, масло соевых бобов, оливковое масло, сафлоровое масло, масло ши, масло жожоба и их  
10 комбинации. Смягчающие вещества животного происхождения представлены ланолиновым маслом и производными ланолина. Содержание натуральных сложных эфиров может составлять от 0,1 до 20% в расчете на массу композиций.

Углеводороды, которые являются подходящими косметически приемлемыми носителями, включают вазелин, минеральное масло, C<sub>11</sub>-C<sub>13</sub> изопарафины, полибутены и,  
15 в частности, изогексадекан, коммерчески доступный в виде Permethyl 101A от Presperse Inc.

Жирные спирты, содержащие от 10 до 30 атомов углерода, представляют собой еще одну категорию подходящих для применения косметически приемлемых носителей. Примерами этой категории являются стеариловый спирт, лауриловый спирт,  
20 миристиловый спирт, олеиловый спирт и цетиловый спирт и их смеси.

Предпочтительными являются смягчающие средства, которые можно применять, в частности, для продуктов, которые предполагается наносить на лицо, для улучшения органолептических свойств (sensory properties), и они могут быть выбраны из группы: бутиловый простой эфир полипропиленгликоля-14, также известный как Tegosoft PBE, или  
25 стеариловый простой эфир полипропиленгликоля-15 (ППГ15), такой как Tegosoft E, другие масла, такие как сложные эфиры, в частности, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, другие масла могут включать касторовые масла и их производные.

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно включают другие ингредиенты для усиления способности цистина производить внутриклеточный синтез  
30 GSH. В другом варианте реализации композиция содержит дополнительные аминокислоты, в частности, либо глицин, либо глутамат, либо обе из них. Аминокислоты, включенные в композицию согласно настоящему изобретению, представлены в виде L-стереоизомеров, поскольку это наиболее распространенная и естественная изомерная форма, имеющаяся в природе. Поскольку строительные блоки имеющихся в природе  
35 белков, обнаруженных в коже, волосах и ногтях человека представляют собой аминокислоты в L-изомерной форме, ожидается, что L-стереоизомерные аминокислоты,

5       содержащиеся в продуктах для личной гигиены согласно настоящему изобретению могут также иметь лучшее взаимодействие с этими белками, и по своей природе они являются более биосовместимыми по сравнению с D-стереоизомерной формой. Кроме того, биологическая выработка и поступление L-стереоизомерных аминокислот значительно выше по сравнению с D-стереоизомерной формой. В конечном счете L-стереоизомерные  
10       аминокислоты являются наиболее выгодными с точки зрения затрат на производство, более устойчивыми, более экологичными и доступными по низкой стоимости по сравнению с D-стереоизомерными аминокислотами.

Любая из аминокислот, включенных в настоящее изобретение, может присутствовать в форме соли, и термины «цистин», «источник глутамата» и «глицин»,  
15       используемые в настоящем описании, также включают их соли. Такая соль ничем конкретно не ограничена, если она подходит для местного применения. Например, можно указать соли неорганических кислот или органических кислот. В качестве неорганической кислоты могут выступать, например, хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т. п., а в качестве органической  
20       кислоты – муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, молочная кислота, винная кислота, щавелевая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота и т. п. В качестве соли с основанием можно указать, например, соли щелочных металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль и т. п., соли щелочно-земельных металлов, такие  
25       как кальциевая соль, магниевая соль и т. п., и тому подобное.

Источник глутамата может быть применен в форме его функциональных эквивалентов – глутамина, глутаминовой кислоты и/или пироглутаминовой кислоты и/или их солей. Пироглутаминовая кислота (и/или ее соли) является предпочтительной, поскольку она более стабильна, чем глутамин или глутаминовая кислота. В одном из  
30       вариантов реализации аминокислотами в предшественнике GSH являются цистин и пироглутаминовая кислота (и/или их соли). В одном варианте реализации аминокислотами в предшественнике GSH являются цистин, пироглутаминовая кислота и глицин (и/или их соли).

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению  
35       представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро

5     впитывающегося крема, содержащего предшественник глутатиона, который содержит цистин, глутамат (в частности пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия) и глицин, при pH от 3,5 до 8,5, в частности при pH от 5 до 8.

10     В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащую предшественник глутатиона, который содержит цистин, глутамат и глицин при pH от 3,5 до 8,5, в частности, при pH от 5 до 8.

15     В одном из вариантов реализации источник глутамата (предпочтительно пироглутамат) включают в количестве от 0,01 до 10%, или в альтернативном варианте от 0,01 до 5%, или от 0,05 до 1%, в альтернативном варианте от 0,05 до 0,5%. В одном из вариантов реализации источник глицина включен в количестве от 0,01 до 10%, или в альтернативном варианте от 0,01 до 5%, или от 0,05 до 1%, или в альтернативном варианте от 0,05 до 0,5%.

20     Загустители или модификаторы реологии могут быть использованы как часть настоящего изобретения. Типичные загустители включают поперечно-сшитые акрилаты (например, Carbopol 982®), гидрофобно-модифицированные акрилаты (например, Carbopol 1382®), полиакриламиды (например, Sepigel 305®), полимеры и сополимеры акрилоилметилпропансульфоновой кислоты/ее солей (например, Aristoflex HMB® и AVC®), производные целлюлозы и натуральные камеди. К подходящим производным целлюлозы относятся натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, этилцеллюлоза и гидроксиметилцеллюлоза. Природные камеди, подходящие для целей настоящего изобретения, включают гуар, ксантан, склеротий (sclerotium), каррагенан, пектин и комбинации этих камедей. В качестве загустителей можно применять неорганические вещества, в частности глины, такие как бентониты и гекториты, высокодисперсные диоксиды кремния (fumed silicas), тальк, карбонат кальция и силикаты, такие как силикат магния-алюминия (Veegum®). Количества загустителя могут составлять от 0,0001 до 10%, как правило, от 0,001 до 1%, или от 0,01 до 0,5%.

35     Можно включать влагоудерживающие агенты типа многоатомных спиртов. Типичные многоатомные спирты включают глицерин, полиалкиленгликоли и более предпочтительно алкиленполиолы и их производные, включая пропиленгликоль,

- 5 дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль и его производные, сорбит, гидроксипропилсорбит, гексиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, изопренгликоль, 1,2,6-гексантиол, этоксилированный глицерин, пропоксилированный глицерин и их смеси. Количество увлажнителя может составлять от 0,5 до 50%, предпочтительно от 1 до 15%, в расчете на массу композиции.
- 10 В состав можно включать увлажнители кожи, например, гиалуроновая кислота и/или ее предшественник N-ацетилглюкозамин. N-ацетилглюкозамин можно найти в хряще акулы или грибах шиитаке, и он коммерчески доступен от Maypro Industries, Inc. (Нью-Йорк). Другие предпочтительные увлажняющие агенты включают соли гидроксипропил-три(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил) аммония. Эти соли могут быть получены различными способами синтеза, в
- 15 частности гидролизом солей хлоргидроксипропил-три(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил) аммония. Наиболее предпочтительным представителем является хлорид 1,2-дигидроксипропилтримония, где C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил представляет собой метильную группу. Количество соли может составлять от 0,2 до 30%, предпочтительно от 0,5 до 20%, оптимально от 1 до 12%, в расчете на массу композиции для местного применения, включая все диапазоны, включенные в них.
- 20 Обычно C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильный компонент в четвертичной аммониевой группе будет представлять собой метил, этил, n-пропил, изопропил или гидроксиэтил и их смеси. Особенно предпочтительной является триметиламмониевая группа, известная по номенклатуре INCI (международная номенклатура косметических ингредиентов) как «тримониевая» группа. В четвертичной соли можно применять любой анион. Анион может
- 25 быть органическим или неорганическим при условии, что материал является косметически приемлемым. Типичными неорганическими анионами являются галогениды, сульфаты, фосфаты, нитраты и бораты. Наиболее предпочтительными являются галогениды, особенно хлорид. Органические анионные противоионы включают метосульфат, толуоилсульфат, ацетат, цитрат, тартрат, лактат, глюконат и бензолсульфонат.
- 30 Также другие предпочтительные увлажняющие агенты, которые можно применять, особенно в сочетании с вышеупомянутыми аммониевыми солями, включают замещенную мочевины, такую как гидроксиметилмочевина, гидроксиэтилмочевина, гидроксипропилмочевина; бис(гидроксиметил)мочевина; бис(гидроксиэтил)мочевина; бис(гидроксипропил)мочевина; N,N'-дигидроксиметилмочевина; N,N'-
- 35 дигидроксиэтилмочевина; N,N'-дигидроксипропилмочевина; N,N,N'-тригидроксиэтилмочевина; тетра(гидроксиметил)мочевина; тетра(гидроксиэтил)мочевина; тетра(гидроксипропил)мочевина; N-метил-N'-гидроксиэтилмочевина; N-этил-N'-

5 гидроксипропил-N'-гидроксиэтилмочевина и N,N'-диметил-N-гидроксиэтилмочевина. Здесь термин «гидроксипропил» фигурирует в значении, которое является общим для радикалов 3-гидрокси-н-пропил, 2-гидрокси-н-пропил, 3-гидроксиизопропил или 2-гидроксиизопропил. Наиболее предпочтительной является гидроксипропилмочевина, доступная в виде 50%-го водного раствора от Национального  
10 отдела крахмала и химии (National Starch & Chemical Division) ICI под товарным знаком Hydrovance.

Количество замещенной мочевины, которое можно применить в композиции для местного применения согласно настоящему изобретению, находится в диапазоне от 0,01 до 20%, или от 0,5 до 15%, или от 2 до 10%.

15 Когда применяют аммониевую соль и замещенную мочевины, в наиболее предпочтительном варианте применяют по меньшей мере от 0,01 до 25%, или от 0,2 до 20%, или от 1 до 15% увлажнителя, такого как глицерин. Дополнительные увлажняющие агенты для применения в настоящем изобретении включают вазелин и/или различные воздействующие на аквапорины активные вещества и/или муку овсяного зерна.

20 В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены, и особенно косметическая композиция для ухода за кожей согласно настоящему изобретению, включает солнцезащитный крем. Как правило, это комбинация органических и неорганических солнцезащитных кремов. Особенно важно включать солнцезащитные кремы как против УФ-А, так и против УФ-В излучения.

25 Солнцезащитное масло УФ-В может быть выбрано из группы коричной кислоты, салициловой кислоты, дифенилакриловой кислоты или их производных. Солнцезащитное масло УФ-В может содержать один или более из: октилсалицилата, 3,3,5-триметилциклогексил-2-гидроксibenзоата, этилгексил-салицилата, 2-этилгексил-2-циано-3,3-дифенил-2-пропеноата или 2-этилгексила -4-метоксициннамата (также известного как октилметоксициннамат или «ОМС»). Такие солнцезащитные масла УФ-В обычно  
30 коммерчески доступны, например, Octisalate™ (октилсалицилат), Homosalate™ (3,3,5-триметилциклогексил-2-гидроксibenзоат), NeoHeliopan™ (ряд органических УФ-фильтров, включая ОМС (Neo Heliopan AV™) и этилгексилсалицилат (Neo Heliopan OS™)), Octocrylene™ и Milestab 3039™ (2-этилгексил-2-циано-3,3-дифенил-2-пропеноат) или  
35 Parsol MCX™ (2-этилгексил-4-метоксициннамат)). Количество УФ-В солнцезащитного

- 5 масла в композиции для личной гигиены может составлять от 0,1 до 20 масс. %, или от 0,2 до 10 масс. %, или от 0,5 до 7 масс. %, или от 2 до 6 масс. %.

Композиция для личной гигиены может дополнительно содержать солнцезащитный крем УФ-В, который является водорастворимым. Водорастворимый солнцезащитный крем  
10 УФ-В может также содержать фенилбесимидазолсульфоновую кислоту (также известную как энсулизол), 4-аминобензойную кислоту (также известную как парааминобензойная кислота или «ПАБК») или обе.

Композиция для личной гигиены по любому из вышеуказанных вариантов реализации может дополнительно включать от 0,1 до 10 масс. % УФ-А солнцезащитного масла. Солнцезащитное масло УФ-А может содержать один или более из: 4-трет-бутил-  
15 4'-метоксидибензоилметана («авобензона»), 2-метилдибензоилметана, 4-метилдибензоилэтана, 4-изопропилдибензоилметана, 4-трет-метана, бутилдибензоилметана, 2,4-диметилдибензоилметана, 2,5-диметилдибензоилметана, 4,4'-диизопропилдибензоилметана, 2-метил-5-изопропил-4'-метоксидибензоилметана, 2-метил-5-трет-бутил-4'-метокси-дибензоилметана, 2,4-диметил-4'-  
20 метоксидибензоилметана, 2,6-диметил-4-трет-бутил-4'-метокси-дибензоилметана, диэтиламиногидроксидибензоилгексилбензоата, экамсула или метилантранилата. Количество УФ-А солнцезащитного масла в композиции для личной гигиены может составлять от 0,5 до 7 масс. % или от 1 до 5 масс. %.

Дополнительные подходящие солнцезащитные масла, пригодные для применения  
25 в композиции для личной гигиены, включают масла, коммерчески доступные в корпорации BASF: Uvinul T-150 (этилгексилтриазон; солнцезащитное масло УФ-В), Uvinul A Plus (диэтиламино-гидроксидибензоилгексилбензоат; солнцезащитное масло УФ-А), Tinosorb S (бис-этилгексифенол метоксифенилтриазин; солнцезащитное масло УФ-А и УФ-В), Tinosorb M (метилен-бисбензотриазолилтетраметилбутилфенол; солнцезащитное масло  
30 УФ-А и УФ-В). Состав композиций для личной гигиены также может содержать бисдисулизон динатрия.

Особенно предпочтительной комбинацией УФ-А и УФ-В солнцезащитных масел является авобензон и 2-этилгексил-4-метоксициннамат.

В некоторых вариантах реализации солнцезащитный крем представляет собой  
35 неорганический солнцезащитный крем. Примеры неорганических солнцезащитных средств, подходящих для применения в композиции для ухода за кожей согласно

5 настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, мелкодисперсный диоксид титана, оксид цинка, полиэтилен и различные другие полимеры. Под термином «мелкодисперсный» подразумеваются частицы со средним размером в диапазоне от 10 до 200 нм, альтернативно от 20 до 100 нм. Количество солнцезащитного крема, когда оно присутствует в составе для ухода за кожей в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения, может составлять от 0,1% до 30%, альтернативно, от 2% до 20%, альтернативно, от 4% до 10%, в расчете на массу композиции.

Существует информация, которая указывает на то, что источники селена, например, селенометионин является важным компонентом, наряду с аминокислотами, составляющими GSH, для обеспечения внутриклеточного биосинтеза GSH. В рамках 15 настоящего изобретения было обнаружено, что источник селена не является необходимым и на самом деле является избыточным для достижения внутриклеточного увеличения содержания GSH согласно настоящему изобретению. Несмотря на то, что источник селена может быть включен, его предпочтительно избегать в композициях для местного ухода за кожей согласно настоящему изобретению, поскольку в некоторых нормативных базах его 20 признают сенсibilизатором кожи. Соответственно, количество селена в композициях согласно настоящему изобретению составляет от 0 до максимум 0,1% или самое большее 0,05%, оптимально не более чем 0,01%.

Композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит осветляющее кожу соединение для достижения оптимальных характеристик осветления 25 кожи при оптимальной стоимости. Примерами веществ являются экстракт плаценты, молочная кислота, резорцинолы (4-замещенные, 4,5-дизамещенные и 4,6-дизамещенные, в частности 4-гексил, 4-метил, 4-бутил, 4-изопропил, фенилэтилрезорцинолы), арбутин, койевая кислота, феруловая кислота, никотинамид и его производные, гидрохинон, производные резорцина, включая дизамещенные резорцинолы и их комбинации. В одном из вариантов реализации такое осветляющее кожу соединение представляет собой 30 ингибитор тирозиназы, наиболее предпочтительно соединение, выбранное из группы, состоящей из койевой кислоты, никотинамида и его производных, гидрохинона и других (не-4-замещенных резорцинолов). Кроме того, дикарбоновые кислоты, представленные формулой  $\text{HOOC}-(\text{C}_x\text{H}_y)-\text{COOH}$ , где  $x = \text{от } 4 \text{ до } 20$  и  $y = \text{от } 6 \text{ до } 40$ , такие как азелаиновая 35 кислота, себациновая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, октадецендиоевая кислота (например, Arlatone DC) или их соли или их смеси, наиболее предпочтительно фумаровая кислота или ее соль, особенно динатриевая соль. Было

5 обнаружено, что комбинация 12HSA (12-гидроксистеариновой кислоты) с фумаровой кислотой или ее солями является особенно предпочтительной, особенно для составов для осветления кожи. Содержание этих агентов может составлять от 0,1 до 10%, предпочтительно от 0,5 до 2% в расчете на массу композиции. Предпочтительно, в качестве осветляющего кожу совместно действующего активного вещества согласно  
10 настоящему изобретению применяют никотинамид, и/или 4-алкил-резорцинол, и/или 12-гидроксистеариновую кислоту.

Другим предпочтительным ингредиентом композиций согласно настоящему изобретению является ретиноид. Применяемый здесь термин «ретиноид» включает все природные и/или синтетические аналоги витамина А или ретинолоподобных соединений,  
15 которые обладают биологической активностью витамина А в коже также как геометрические изомеры и стереоизомеры этих соединений. Ретиноид предпочтительно представляет собой ретинол, сложные эфиры ретинола (например, C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>-алкиловые эфиры ретинола, включая ретинилпальмитат, ретинилацетат, ретинилпропионат), ретиналь и/или ретиноевую кислоту (включая полностью транс-ретиноевую кислоту и/или  
20 13-цис-ретиноевую кислоту), более предпочтительно ретиноиды, отличные от ретиноевой кислоты. Эти соединения хорошо известны в данной области и коммерчески доступны из ряда источников, например, Sigma Chemical Company (Сент-Луис, Миссури) и Boehringer Mannheim (Индианаполис, Индиана). Другие ретиноиды, которые применимы здесь, описаны в патенте США № 4677120, выданном 30 июня 1987 г. Parish с соавторами; Патент  
25 США US 4885311, выданный 5 декабря 1989 г. Parish с соавторами; Патент США US 5049584, выданный 17 сентября 1991 г. Purcell с соавторами; Патент США № 5124356, выданном 23 июня 1992 г. Purcell с соавторами; и патент США № переиздания 34075, выданный 22 сентября 1992 г. Purcell с соавторами. Другими подходящими ретиноидами являются токоферил-ретиноат [токофероловый эфир ретиноевой кислоты (транс- или цис-  
30 )], адапален {6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтоевая кислота} и тазаротен (этил-6-[2-(4,4-диметилтиохроман-6-ил)-этинил]никотинат). Предпочтительными ретиноидами являются ретинол, ретинилпальмитат, ретинилацетат, ретинилпропионат, ретиналь и их комбинации. Композиции согласно данному изобретению могут содержать безопасное и эффективное количество ретиноида, так что полученная композиция является безопасной  
35 и эффективной для регулирования состояния кератиновой ткани, предпочтительно для регулирования видимых и/или осязаемых неоднородностей в коже, более предпочтительно для регулирования признаков старения кожи, даже более

5 предпочтительно, для регулирования видимых и/или осязаемых неоднородностей  
текстуры кожи, связанных с ее старением. Композиции предпочтительно содержат от  
0,005% до 2% или от 0,01% до 2% ретиноида. Ретинол предпочтительно применяют в  
количестве от 0,01 до 0,15%; сложные эфиры ретинола предпочтительно применяют в  
10 количестве от 0,01 до 2% (например, 1%); ретиновые кислоты предпочтительно  
применяют в количестве от 0,01 до 0,25%; токоферил-ретиноат, адапален и тазаротен  
предпочтительно применяют в количестве от 0,01 до 2%.

Различные растительные экстракты можно необязательно включать в композиции  
согласно данному изобретению. Иллюстративными примерами являются гранат, белая  
береза (*Betula Alba*), зеленый чай, ромашка, солодка и комбинации этих экстрактов.  
15 Экстракты могут быть либо растворимыми в воде, либо нерастворимыми в воде, а  
содержащимися в растворителе, который соответственно является гидрофильным или  
гидрофобным. Вода и этанол являются предпочтительными растворителями для  
экстракта.

Также можно включать такие материалы как ресвератрол, альфа-липоевая кислота,  
20 эллаговая кислота, кинетин, ретинокситриметилсилан (доступный от Clariant Corp. под  
торговой маркой Silcare 1M-75), дегидроэпиандростерон (DHEA) и их комбинации.  
Церамиды (включая керамид 1, керамид 3, керамид 3В, керамид 6 и керамид 7) и  
псевдоцерамиды также можно применять для многих композиций согласно настоящему  
изобретению, однако указанные материалы также могут быть исключены. Количество этих  
25 материалов может составлять от 0,000001 до 10%, предпочтительно от 0,0001 до 1%.

Композиция для личной гигиены может дополнительно содержать от примерно 0,1  
до примерно 8 масс. % пленкообразующего полимера. Такие пленкообразующие полимеры  
включают, но не ограничиваются ими, полиамиды с концевыми полиалкиленокси-группами  
(например, по номенклатуре INCI: полиамид-3, полиамид-4), простые полиэфирные  
30 полиамиды (например, по номенклатуре INCI: полиамид-6), смешанные полиамиды с  
концевыми кислотными группами (например, по номенклатуре INCI: полиамид-7) и  
поли(сложные эфир-амиды) с концевыми эфирами (например, по номенклатуре INCI:  
полиамид-8). Такие пленкообразующие полимеры могут быть синтезированы или  
приобретены, как например, линейка продуктов Sylvaclear™ от Arizona Chemical Company,  
35 а также линейка продуктов LLC и OleoCraft™ от Croda International PLC. Пленкообразующие  
полимеры также включают, но не ограничиваются ими, полиэфир-5 по номенклатуре INCI

5 (например, полимер Eastman AQ™ 38S), PPG-17/IPDI/DMPA сополимер (например, полимер Avalure™ UR 450), акрилатный сополимер (например, полимер Avalure™ AC 120) и полисахариды, такие как ксилогель (тамариновая камедь), смола бобов лотоса, тара камедь, бета-глюкан, пуллулан, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, альгинат натрия, картофельный крахмал, каррагинан. Пленкообразующий полимер может  
10 содержать комбинации любых двух или более полимеров, указанных выше. Количество пленкообразующего полимера в композиции для личной гигиены может составлять от 0,1 до 8 масс. %.

Желательно в состав композиции согласно настоящему изобретению включают консерванты для защиты от роста потенциально вредных микроорганизмов. Подходящими  
15 традиционными консервантами для композиций согласно данному изобретению являются алкиловые эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты. Другие консерванты, которые стали применять в последнее время, включают производные гидантоина, соли пропионата и различные четвертичные аммониевые соединения. Специалисты в области косметической химии знакомы с соответствующими консервантами и регулярно выбирают их, чтобы  
20 выполнить тест на консервирующую способность и обеспечить стабильность продукта. Особенно предпочтительными консервантами являются йодопропинилбутилкарбамат, феноксиэтанол, каприлилгликоль, C<sub>1-6</sub> парабены (особенно метилпарабен и/или пропилпарабен), имидазолидинилмочевина, дегидроацетат натрия и бензиловый спирт. Консерванты следует выбирать с учетом применения композиции и возможных  
25 несовместимостей между консервантами и другими ингредиентами в эмульсии. Консерванты предпочтительно применяют в количествах в диапазоне от 0,01% до 2%. Особенно предпочтительной комбинацией является октокрилен и каприлилгликоль, поскольку было раскрыто, что каприлилгликоль усиливает защиту от УФ-А и УФ-В.

Противогрибковые агенты, подходящие для включения в композиции для личной  
30 гигиены, хорошо известны специалисту в данной области. Примеры включают, но не ограничиваются ими, климбазол, кетоконазол, флуконазол, клотримазол, миконазол, эконазол, этаконазол, тербинафин, соли любого одного или нескольких из них (например, гидрохлоридные соли), пиритион цинка, дисульфид селена и комбинации любых двух или более из них.

35 В некоторых вариантах композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению включают витамины. Примерами витаминов являются витамин А (ретинол),

5 витамин В2, витамин В3 (ниацинамид), витамин В6, витамин В12, витамин С, витамин D, витамин Е, витамин К и биотин. Также можно применять производные витаминов. Например, производные витамина С включают аскорбилтетраизопальмитат, аскорбилфосфат магния и аскорбилгликозид. Производные витамина Е включают  
10 токоферилацетат, токоферилпальмитат и токофериллинолеат. Также можно применять DL-пантенол и его производные. В некоторых вариантах реализации производное витамина В6 представляет собой пиридоксин пальмитат. Также можно применять флавоноиды, в частности глюкозилгесперидин, рутин и изофлавоны сои (включая генистеин, даидзеин, эквол и их глюкозильные производные) и их смеси. Общее количество витаминов или флавоноидов, когда они присутствуют, может быть в диапазоне от 0,0001% до 10%,  
15 альтернативно от 0,001% до 10%, альтернативно от 0,01% до 10%, альтернативно от 0,1% до 10%, альтернативно от 1% до 10%, альтернативно от 0,01% до 1%, альтернативно от 0,1% до 0,5%.

В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержат фермент, такой как, например, оксидазы, протеазы,  
20 липазы и их комбинации. В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержат супероксиддисмутазу, коммерчески доступную как Biocell SOD от Brooks Company, США.

В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержат промоторы десквамации. В некоторых вариантах  
25 реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержат промоторы десквамации в концентрации от 0,01% до 15%, альтернативно от 0,05% до 15%, альтернативно от 0,1% до 15%, альтернативно от 0,5% до 15%.

Иллюстративные примеры промоторов десквамации включают монокарбоновые кислоты. Монокарбоновые кислоты могут быть замещенными или незамещенными с длиной  
30 углеродной цепи до 16 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации карбоновые кислоты представляют собой альфа-гидроксикарбоновые кислоты, бета-гидроксикарбоновые или полигидроксикарбоновые кислоты. Термин «кислота» подразумевает содержание в композиции не только свободной кислоты, но также ее солей и C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> алкильных или арильных сложных эфиров и лактонов, образующихся при удалении  
35 воды с образованием циклических или линейных лактоновых структур. Характерные кислоты включают гликолевую, молочную, яблочную и винную кислоты. В некоторых

5 вариантах реализации соль представляет собой лактат аммония. В некоторых вариантах реализации бета-гидроксикарбоновая кислота представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах фенольные кислоты включают феруловую кислоту, салициловую кислоту, койевую кислоту и их соли.

10 В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный компонент может присутствовать в количестве от 0,000001% до 10%, альтернативно от 0,00001% до 10%, альтернативно от 0,0001% до 10%, альтернативно от 0,001% до 10%, альтернативно от 0,01% до 10 %, альтернативно, от 0,1% до 10%, альтернативно, от 0,0001% до 1% в расчете на массу композиции. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать красители, замутнители или абразивы. Красящие вещества, 15 замутнители или абразивы могут содержаться в концентрации от 0,05% до 5%, альтернативно, от 0,1% до 3% в расчете на массу композиции.

В некоторых вариантах реализации продукт личной гигиены согласно настоящему изобретению может также содержать пептид, такой как, например, коммерчески доступное производное пентапептида - Matrixyl™, которое коммерчески доступно от Sederma, 20 Франция. В другом примере в некоторых вариантах реализации продукт личной гигиены согласно настоящему изобретению также может содержать карнозин.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать широкий спектр других необязательных компонентов. В Справочнике косметических ингредиентов Ассоциации по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам (CTFA 25 Cosmetic Ingredient Handbook), второе издание, 1992, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки, описан широкий спектр неограничивающих косметических и фармацевтических ингредиентов, обычно применяемых в индустрии косметических средств по уходу за кожей для местного применения, которые подходят для применения в композиции согласно настоящему изобретению. Примеры включают в себя 30 антиоксиданты, связующие вещества, биологические добавки, буферные агенты, красители, загустители, полимеры, вяжущие вещества, ароматизаторы, влагоудерживающие агенты, матирующие агенты, кондиционеры, отшелушивающие агенты, регуляторы pH, консерванты, натуральные экстракты, эфирные масла, сенсibiliзаторы кожи, успокаивающие агенты для кожи и средства для заживления кожи.

35 В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии

5 для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащих предшественник глутатиона, который содержит цистин, глутамат (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия) и никотинамид, при pH от 3,5 до 8,5.

10 В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащих предшественник глутатиона, который содержит цистин, глицин и никотинамид, при pH от 3,5 до 8,5, в частности при pH от 5 до 8.

15 В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащих предшественник глутатиона, который содержит цистин, глутамат (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и никотинамид, при pH от 3,5 до 8,5, в частности при pH от 5  
20 до 8.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащих предшественник глутатиона, который содержит  
25 цистин, глутамат (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия) и один или более из 4-гексилрезорцинола, 4-этилрезорцинола, 4-изопропилрезорцинола, 4-бутилрезорцинола и 4-(1-фенилэтилрезорцинола, при pH от 3,5 до 8,5.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащих предшественник глутатиона, который содержит  
30 цистин, глутамат (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и 4-гексилрезорцинол, при pH от 3,5 до 8,5, в частности при  
35 pH от 5 до 8.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии

5 для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащих предшественник глутатиона, который содержит цистин, глутамат (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и 4-бутилрезорцинол, при pH от 3,5 до 8,5, в частности при pH от 5 до 8.

10 В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащих предшественник глутатиона, который содержит цистин, глутамат (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и 4-(1-фенилэтил)резорцинол при pH от 3,5 до 8,5, в  
15 частности при pH от 5 до 8.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащих предшественник глутатиона, который содержит цистин, глутамат (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и 2-циклопентил-5-пентилрезорцинол при pH от 3,5 до 8,5, в  
20 частности при pH от 5 до 8.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащего предшественник глутатиона, который содержит цистин, глутамат (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и 5-пентил-2-изопропилрезорцинол при pH от 3,5 до 8,5, в  
25 частности при pH от 5 до 8.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, для местного применения, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, содержащего предшественник глутатиона, который содержит цистин, глутамат (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и 5-этил-2-циклопентилрезорцинол, при pH от 3,5 до 8,5, в  
30 частности при pH от 5 до 8.

5

### Форма композиции

Композиции согласно настоящему изобретению можно применять в том виде, как они есть. В качестве альтернативы, композиция согласно настоящему изобретению может быть компонентом конечного продукта, который представляет собой эмульсии типа «вода-в-масле» или «масло-в-воде» или множественные эмульсии. Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой не требующие смывания композиции. Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой не требующие смывания композиции, которые оставляют на коже. Эти не требующие смывания композиции следует отличать от композиций, которые наносят на кожу и впоследствии удаляют либо путем мытья, споласкивания, протирания или тому подобного, либо после, либо во время нанесения продукта. Поверхностно-активные вещества, обычно применяемые для смываемых композиций, имеют физико-химические свойства, которые дают им возможность образовывать пену/вспенивающуюся жидкость при легком промывании; они могут состоять из смесей анионных, катионных, амфотерных и неионных ПАВ. Поверхностно-активные вещества, применяемые в не требующих смывания композициях, с другой стороны, не обязательно должны обладать такими свойствами. Скорее, поскольку не требующие смывания композиции не предназначены для смывания, они должны быть нераздражающими, и поэтому необходимо минимизировать общее содержание поверхностно-активного вещества и общее содержание анионного поверхностно-активного вещества в не требующих смывания композициях. Общее содержание поверхностно-активного вещества в композициях согласно настоящему изобретению предпочтительно составляет от 1% до не более 15%, более предпочтительно, менее 10%, наиболее предпочтительно, не более 9%, оптимально, не более 6%.

В некоторых вариантах реализации анионные поверхностно-активные вещества присутствуют в не требующей смывания композиции для ухода за кожей в количестве от 0,01 до не более 5 масс. % в расчете на массу композиции, альтернативно от 0,01 до 4 масс. % в расчете на массу композиции, альтернативно от 0,01% до 3 масс. % в расчете на массу композиции, альтернативно от 0,01 до 2 масс. % в расчете на массу композиции, альтернативно по существу отсутствует (менее 1% или менее 0,1% или менее 0,01%). В некоторых вариантах реализации общее содержание поверхностно-активного вещества в

- 5 композициях для ухода за кожей составляет не более 15%, альтернативно менее 10%, альтернативно не более 9%.

В некоторых вариантах реализации поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из анионных, неионных, катионных и амфотерных активных веществ.

- 10 В некоторых вариантах реализации изобретения неионогенные поверхностно-активные вещества представляют собой поверхностно-активные вещества с  $C_{10}$ - $C_{20}$  жирным спиртом или гидрофобной кислотой, конденсированные с от 2 до 100 молями этиленоксида или пропиленоксида на моль гидрофобного вещества;  $C_2$ - $C_{10}$  алкилфенолы, конденсированные с от 2 до 20 молями алкиленоксида; сложные эфиры моно- и ди-жирных кислот и этиленгликоля; моноглицерид жирной кислоты; сорбитан, моно- и ди- $C_8$ - $C_{20}$  жирные кислоты; и полиоксиэтиленсорбитан, также как их комбинации. В некоторых вариантах реализации неионное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из алкилполиглицозидов, сахаридных жирных амидов (например, метилглюконамидов) и оксидов триалкиламинов.
- 15

- Амфотерные поверхностно-активные вещества, подходящие для применения в композициях для ухода за кожей согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения включают кокоамидопропилбетаин,  $C_{12}$ - $C_{20}$  триалкилбетаины, кокоамидопропилгидроксисултайн, лауроамфоацетат натрия и лауродиамфоацетат натрия.
- 20

- Анионные поверхностно-активные вещества, подходящие для применения в композициях для ухода за кожей согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения включают мыло, алкилэфирсульфаты и сульфонаты, алкилсульфаты и сульфонаты, алкилбензолсульфонаты, алкил и диалкилсульфосукцинаты,  $C_8$ - $C_{20}$  ацилизетионаты,  $C_8$ - $C_{20}$  алкилэфирфосфаты,  $C_8$ - $C_{20}$  саркозинаты,  $C_8$ - $C_{20}$  ациллактилаты, сульфоацетаты и их комбинации.
- 25

- Наиболее предпочтительным форматом являются основы для быстро впитывающегося крема и кремы и лосьоны на основе эмульсий типа «масло-в-воде». Основа для быстро впитывающегося крема состоит из 5-40% жирных кислот и 0,1-20% мыла. В таких кремах жирная кислота предпочтительно представляет собой, по существу, смесь стеариновой кислоты и пальмитиновой кислоты, а мыло предпочтительно представляет собой калиевую соль смеси жирных кислот, хотя могут применяться другие противоионы и их смеси. Жирную кислоту в основе быстро впитывающегося крема часто
- 30
- 35

5 получают с применением гистровой кислоты (hystric acid), которая по существу (обычно  
приблизительно от 90 до 95%) представляет собой смесь стеариновой кислоты и  
пальмитиновой кислоты. Типичная гистровая кислота содержит примерно 52-55%  
пальмитиновой кислоты и 45-48% стеариновой кислоты от всей пальмитин-стеариновой  
10 смеси. Таким образом, включение гистровой кислоты и ее мыла для получения быстро  
впитываемой кремовой основы входит в объем настоящего изобретения. Особенно  
предпочтительно, чтобы композиция содержала более 7%, предпочтительно более 10%,  
более предпочтительно более 12% жирных кислот. Типичная кремовая основа для ухода  
за лицом структурирована кристаллизационной сеткой и чувствительна к добавлению  
различных ингредиентов.

15 В некоторых вариантах реализации композиция для личной гигиены приготовлена в  
виде шампуня. В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены  
согласно настоящему изобретению приготовлены в виде дезодоранта. В некоторых  
вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению  
приготовлены в виде антиперсперанта, например, согласно составам, описанным в  
20 патенте США № 7,282,471.

В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно  
настоящему изобретению приготовлены в виде одноразовой салфетки согласно составам,  
описанным в патенте США № 7,282,471.

## 25 **Способ применения композиций для ухода за кожей**

В некоторых вариантах реализации композицию для ухода за кожей наносят местно  
на кожу человека. В некоторых вариантах реализации композиция для ухода за кожей  
обеспечивает по меньшей мере одно преимущество, выбранное из группы, состоящей из:  
30 кондиционирования кожи, разглаживания кожи, уменьшения морщинистости или  
проявлений старения кожи, уменьшения воспаления кожи, уменьшения сухости,  
уменьшения возрастных пятен, уменьшения солнечного ожога и осветления кожи.

В некоторых вариантах реализации небольшое количество композиции для ухода  
за кожей, например, от 1 до 5 мл, наносят на незащищенный участок кожи из подходящего  
контейнера или аппликатора и, если необходимо, затем распределяют по поверхности  
35 и/или втирают в кожу, используя руку или пальцы, или подходящее устройство. В качестве

- 5 альтернативы небольшое количество композиции для ухода за кожей, например, от 1 до 5 мл, наносят на незащищенный участок кожи из подходящего контейнера или аппликатора и затем покрывают маской, нетканым или пленкообразующим материалом.

Далее настоящее изобретение описано с помощью нижеследующих примеров, которые вместе с приведенными выше описанием иллюстрируют некоторые варианты реализации изобретения в неограничивающих примерах.

### Пример 1

В примере 1 исследовали перекристаллизацию цистина из раствора с высоким pH.

- 15 Эмульсии мыло/кислота готовили с использованием гистровой кислоты (55% пальмитиновой кислоты/45% стеариновой кислоты) путем расплавления гистровой кислоты при 75°C и добавления этой расплавленной кислоты к водной фазе, содержащей КОН. Это приводило к образованию смеси кислота/мыло, которая имела пастообразную консистенцию. Далее к указанной смеси кислота/мыло в качестве раствора с высоким pH добавляли солюбилизированный цистин в растворе с высоким pH. В зависимости от
- 20 процедуры добавления получали различия в конечных составах.

Таблица 1: Смеси кислота/мыло готовили согласно следующей схеме:

| Образец                                              | A          | B          | C          |
|------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Водная фаза 1 (нагревали до 75°C)                    |            |            |            |
| Вода                                                 | 79,7       | 77,72      | 77,72      |
| КОН (45%)                                            | 1,2        | 1,17       | 1,17       |
| Цистин                                               | 0,22       | -          | -          |
| Масляная фаза (нагревали до 75°C)                    |            |            |            |
|                                                      | %<br>масс. | %<br>масс. | %<br>масс. |
| Гистровая кислота                                    | 18,87      | 18,4       | 18,4       |
| Водная фаза 2                                        |            |            |            |
| Раствор цистина (8% в 3%<br>NaOH) добавляли при 75°C |            | 2,71       |            |

|                                                   |       |       |      |
|---------------------------------------------------|-------|-------|------|
| Раствор цистина (8% в 3% NaOH) добавляли при 55°C |       |       | 2,71 |
| Размер кристаллов цистина (в микронах)            | 20-50 | 20-50 | 1-2  |

5

Состав А получали путем растворения цистина в горячем растворе KOH. Далее к этому горячему (75°C) водному раствору цистина добавляли расплавленную гистровую кислоту, перемешивали и давали смеси остыть до комнатной температуры при перемешивании.

10 Состав В получали путем добавления расплавленной гистровой кислоты к горячему раствору KOH и добавления раствора цистина с высоким pH при перемешивании всех ингредиентов при 75°C.

Состав С получали путем добавления расплавленной гистровой кислоты к горячему раствору KOH с получением, таким образом, мыла, охлаждения мыла до 50°C и затем добавления раствора цистина с высоким pH.

15 Полученные смеси кислота/мыло анализировали с помощью микроскопа на предмет образования кристаллов цистина.

Состав А – при 10-кратном увеличении при комнатной температуре было показано образование кристаллов цистина размером 20-50 микрон.

20 Состав В – при 25-кратном увеличении при 80C было показано образование кристаллов цистина размером 20-50 микрон.

Состав С – при 25-кратном увеличении при 80C было показано образование только очень маленьких частиц размером в диапазоне 1-2 микрон.

25 Добавление раствора цистина к смеси кислота/мыло при 50-60°C предпочтительно, поскольку образуются очень маленькие частицы. При такой температуре большая часть кислоты/мыла существует в виде ламеллярных жидких кристаллов или ламеллярного геля с очень тонким водным слоем, создающим ограничивающую среду для роста кристаллов цистина. Когда цистин добавляли к смеси жирная кислота-мыло из раствора с высоким pH в то время, после которого одна из образующих ее фаз представляет собой ламеллярную жидкую кристаллическую или ламеллярную гелевую фазу, это приводило к ограничению  
30 роста кристаллов цистина со средним размером частиц цистина менее 20 микрометров.

- 5 Когда тот же эксперимент проводили при добавлении цистина при температуре 75С-80°С, когда он находился в форме эмульсии типа «масло-в-воде», кристаллы цистина имели значительно больший размер: более 20 микрометров (см. таблицу 1 и фигуры 1, 2, 3).

### Пример 2

- 10 Были приготовлены дополнительные образцы с уменьшающейся концентрацией цистина для установления предела растворимости цистина в смеси кислота/мыло. Образцы в таблице 2 были получены способом А из таблицы 1.

Таблица 2

| Образец            | D               | E               | F               |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Водная фаза        |                 |                 |                 |
| КОН (45%)          | 1,2             | 1,2             | 1,2             |
| Цистин             | 0,26            | 0,11            | 0,07            |
| Вода               | Дост.<br>кол-во | Дост.<br>кол-во | Дост.<br>кол-во |
| Масляная фаза      |                 |                 |                 |
|                    | %<br>масс.      | %<br>масс.      | %<br>масс.      |
| Гистровая кислота  | 18,9            | 18,9            | 18,9            |
| Наличие кристаллов | да              | да              | нет             |

- 15 Образцы оценивали под микроскопом на горячем планшете при 80°С. В образцах D и E было показано наличие кристаллов цистина, образец F не содержал каких-либо кристаллов, даже после хранения в течение 7 дней. Это говорит о растворимости цистина более 700 ppm в средах кислота/мыло с гистровой кислотой.

### Пример 3

- 20 В примере 3 исследовали модифицированную систему, которая содержала поверхностно-активное вещество Brij 35. Примеры композиций приведены в таблице 3 ниже. Образцы в таблице 3 были получены способом С из таблицы 1.

Таблица 3

| Образец            | G               | H               | I               |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Водная фаза        |                 |                 |                 |
| КОН (45%)          | 1,2             | 1,2             | 1,2             |
| Цистин             | 0,23            | 0,13            | 0,06            |
| Вода               | Дост.<br>кол-во | Дост.<br>кол-во | Дост.<br>кол-во |
| Масляная фаза      |                 |                 |                 |
|                    | %<br>масс.      | %<br>масс.      | %<br>масс.      |
| Гистровая кислота  | 19,1            | 19,1            | 19,1            |
| Brij 35            | 2,2             | 2,2             | 2,2             |
| Наличие кристаллов | да              | да              | нет             |
| Размер (микроны)   | 1-2             | 1-2             | -               |

5

Приведенные в таблице 3 результаты иллюстрируют тот факт, что в композиции согласно настоящему изобретению можно добавлять другие ингредиенты, если не нарушается интактная структура ламеллярного двуслойного жидкого кристалла или жидкая гелевая структура. Аналогичные результаты были получены, когда растворимость была  
10 определена при минимальной концентрации более 600 ppm.

#### Пример 4

Были получены дополнительные образцы ламеллярных жидких кристаллов, или ламеллярного геля, или ламеллярной гелевой фазы с использованием неионного поверхностно-активного вещества вместо смеси жирная кислота-мыло для оценки того,  
15 достигается ли повышенная растворимость только благодаря ламеллярному жидкому кристаллу, или ламеллярному гелю, или ламеллярной гелевой фазе, или также благодаря присутствию жирных кислот. Дополнительную систему исследовали с применением неионного тетраэтиленгликоль-монододецилэфирного поверхностно-активного вещества C12EO4. Концентрация данного поверхностно-активного вещества была выбрана таким  
20 образом, чтобы образовывались ламеллярный жидкий кристалл, или ламеллярный гель, или ламеллярная гелевая фаза в водном растворе. Цистин добавляли к ламеллярному жидкому кристаллу или ламеллярной гелевой фазе в виде раствора с высоким pH и далее

- 5 нейтрализовали раствором лимонной кислоты. Для всех четырех полученных концентраций наблюдали образование мелких кристаллов. В данном случае эксперименты по определению растворимости показали растворимость цистина менее 200 ppm.

Таблица 4 – Отсутствие жирной кислоты

| Образец                            | J            | K            | L            | M            |
|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| C12EO4                             | 59,3         | 62,5         | 62,1         | 61,5         |
| КОН (45% )                         | 0,1          | 0,05         | 0,033        | 0,01         |
| Цистин                             | 0,2          | 0,1          | 0,07         | 0,02         |
| Раствор<br>лимонной<br>кислоты, 4% | 2,5          | 1,2          | 0,9          | 0,3          |
| Вода                               | дост. кол-во | дост. кол-во | дост. кол-во | дост. кол-во |
| Наличие<br>кристаллов              | да           | да           | да           | да           |
| Размер<br>кристаллов<br>(микроны)  | 1-2          | 1-2          | 1-2          | 1-2          |

- 10 Неионные поверхностно-активные вещества не нейтрализуют растворы цистина с высоким pH при перемешивании, и добавление водной фазы с очень низким pH для нейтрализации было необходимо. Из результатов, приведенных в таблице выше, можно увидеть, что образованные кристаллы цистина были маленькими, и это указывало на то, что наличие ламеллярной жидкой кристаллической или ламеллярной гелевой фазы
- 15 ограничивало рост кристалла. К ламеллярному жидкому кристаллу или ламеллярному гелю с использованием только этоксилированного поверхностно-активного вещества C12EO4 с добавлением лимонной кислоты в виде кислого раствора добавляли цистин в растворе с высоким pH. Полученные для настоящего изобретения результаты свидетельствуют о том, что хоть в последнем случае и сохранился небольшой размер

- 5 кристаллов, тем не менее, авторами не было достигнуто какого-либо повышения растворимости цистина сверх его природной растворимости 100 ppm. Это получалось по причине отсутствия жирной кислоты.

#### Пример 5

- Растворимость цистина определяли в присутствии разных жирных кислот.
- 10 Растворимость цистина в присутствии жирных кислот определяли по солюбилизации избытка L-цистина при высоком pH (в 0,05 – 0,1% (масс.) NaOH) и нейтрализации полученного раствора выбранной жирной кислотой или смесью жирных кислот до нейтрального pH из диапазона 5-7. Осадок после нейтрализации уравнивали насыщенным раствором в течение по меньшей мере 72 часов. Далее растворы
- 15 фильтровали через шприцевой фильтр с 0,45 мкм политетрафторэтиленом (ПТФЭ) или нейлоном (для C12) и анализировали с помощью ВЭЖХ для определения концентрации цистина (колонок Phenomenex Synergi Hydro RP 4 мкм, 250x4,6 мм, подвижная фаза – 0,2% муравьиной кислоты в воде, изократический режим, скорость потока 1 мл/мин, температура колонки 30С, УФ-детектор при 250 нм). Полученные результаты приведены в таблице 5.

20

Таблица 5

| Кислота                                        | pH  | Растворимость цистина, ppm | %RSD* |
|------------------------------------------------|-----|----------------------------|-------|
| Октановая (C8)                                 | 5,3 | 188,1                      | 6,1   |
| Декановая (C10)                                | 6,8 | 262,3                      | 11,8  |
| Додекановая (C12) с NaOH                       | 7,6 | 575                        | 13,4  |
| Додекановая (C12) с KOH                        | 7,6 | 490,6                      | 9,5   |
| Олеиновая кислота (C18:1)                      | 7,3 | 246,8                      | 6,6   |
| Смесь **C12/олеиновая (мольное отношение 0,25) | 7,3 | 253                        | 2,7   |
| Малоновая                                      | 6,3 | 162,4                      | 2,3   |
| Янтарная                                       | 6,3 | 150,4                      | 7     |
| Адипиновая                                     | 7   | 171,1                      | 7,4   |
| Малеиновая                                     | 6,6 | 181,6                      | 1,5   |

\*% RSD означает % относительного стандартного отклонения для 3 повторностей (%RSD = станд. отклон./среднее x100%)

5 \*\* эвтектическая смесь C12/олеиновая кислота

Цистин оставался солюбилизованным на уровне от 150 ppm до 600 ppm при добавлении к жирным кислотам или при нейтрализации с их помощью. Солюбилизованное количество зависит от типа жирной кислоты и длины цепи, как  
10 указано в таблице 5.

### ПРИМЕР 3

Составы для личной гигиены согласно настоящему изобретению проиллюстрированы в приведенных ниже таблицах. Все числовые значения в таблицах  
15 отражают массовый % в композиции.

Таблица I – Составы типа «масло-в-воде», лосьоны и кремы

|                                                                    | OW-1          | OW-2          | OW-3        | OW-4        | OW-5        |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Вода                                                               | До 100        | До 100        | До 100      | До 100      | До 100      |
| Глицерин                                                           | 0-40          | 1-40          | 1-5         | 1-10        | 1-40        |
| Пропиленгликоль                                                    | 0-5           |               | 0-5         |             |             |
| Бутиленгликоль                                                     | 0-5           |               | 0-5         | 0-5         |             |
| Карбомер                                                           | 0-2           | 0,03-1        |             |             |             |
| Сополимер аммоний<br>акрилоилдиметилтаурат/винилпирролидон<br>(VP) | 0-1           |               | 0,03-1      |             | 0,01-1      |
| Сополимер стирол/акрилаты                                          | 0-1           |               | 0,01-1      |             |             |
| Ксантановая камедь                                                 | 0-1           |               |             |             | 0,01-1      |
| ЭДТА                                                               | 0,01-<br>0,01 | 0,01-<br>0,01 | 0,01-1      | 0,01-1      | 0,01-1      |
| Консервант                                                         | 0,02-2        | 0,02-2        | 0,02-2      | 0,02-2      | 0,02-2      |
| Оксид титана                                                       | 0-10          | 0,01-<br>10   | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 |
| Краситель/пигмент                                                  | 0-5           | 0-5           | 0-5         | 0-5         | 0-5         |
| Триэтаноламин /гидроксид натрия /<br>гидроксид калия               | 0-3           | 0,01-3        | 0,01-3      | 0,01-3      | 0,01-3      |
| Стеариновая кислота                                                | 0-5           | 0,01-5        | 0,01-5      | 0,01-5      | 0,01-5      |

|                                   |       |         |         |         |         |
|-----------------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|
| Изопропилмиристат                 | 0-10  | 0,01-10 |         |         |         |
| Каприновый/каприловый триглицерид | 0-10  | 0,01-10 |         |         |         |
| C12-C15 алкилбензоат              | 0-10  |         |         |         | 0,01-10 |
| Минеральное масло                 | 0-10  |         |         | 0,01-10 |         |
| Глицерилстеарат                   | 0-5   | 0,01-5  |         |         |         |
| Стеарет-2                         | 0-5   |         | 0,01-5  |         | 0,01-5  |
| Стеарет-21                        | 0-5   |         | 0,01-5  |         |         |
| ПЭГ100 стеарат                    | 0-5   |         |         | 0,01-2  | 0,01-5  |
| Цетилфосфат калия                 | 0-5   |         |         | 0,01-2  |         |
| Tween20                           | 0-5   |         |         |         | 0,01-5  |
| Цетиловый спирт                   | 0-4   | 0,01-4  |         | 0,01-4  |         |
| Дикаприлилкарбонат                | 0-5   |         | 0,01-5  |         |         |
| Этилгексилметоксициннамат         | 0-6   | 0,01-6  |         |         |         |
| Бутилметоксидибензоилметан        | 0-3   | 0,01-3  |         | 0,01-3  | 0,01-3  |
| Энзулизол                         | 0-4   |         |         |         | 0,01-4  |
| Октиноксат                        | 0-7,5 |         |         |         |         |
| Октисалат                         | 0-5   |         |         | 0,01-5  | 0,01-5  |
| Октокрилен                        | 0-10  |         |         | 0,01-10 | 0,01-10 |
| Гомосалат                         | 0-10  |         |         | 0,01-10 |         |
| Диметикон                         | 0-10  | 0,01-10 | 0,01-10 |         |         |
| Циклометикон                      | 0-15  |         | 0,01-15 |         |         |
| Ниацинамид                        | 0-5   | 0-5     | 0-5     | 0-5     | 0-5     |
| Отдушка                           | 0-2   | 0-2     | 0-2     | 0-2     | 0-2     |

|                                                  |             |             |             |             |             |
|--------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Глутамин / натрия<br>пирролидонкарбоксилат (PCA) | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 |
| Глицин                                           | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 | 0,01-<br>10 |
| Цистин                                           | 0,001-<br>2 | 0,001-<br>2 | 0,001-<br>2 | 0,001-<br>2 | 0,001-<br>2 |
| 2-Циклопентил-5-пентилрезорцинол                 | 0,001-<br>3 |             |             |             | 0,001-<br>3 |
| 5-Пентил-2-изопропилрезорцинол                   |             | 0,001-<br>3 |             |             |             |
| 5-Пентил-2-циклопентилрезорцинол                 |             |             | 0,001-<br>3 |             | 0,001-<br>3 |

5

Таблица II – Лосьона или кремы типа «вода-в-масле» для местного применения

|                                      | WO-1     | WO-2    | WO-3    | WO-4    |
|--------------------------------------|----------|---------|---------|---------|
| Вода                                 | До 100   | До 100  | До 100  | До 100  |
| Глицерин                             | 0-70     | 1-70    | 1-70    |         |
| Пропиленгликоль                      | 0-5      |         |         | 0,01-5  |
| Бутиленгликоль                       | 0-5      |         | 0,01-5  | 0,01-5  |
| Дистеардиммония гекторит             | 0,01-1   | 0,01-1  |         |         |
| EDTA                                 | 0,01-,01 | 0,01-1  | 0,01-1  | 0,01-1  |
| Консервант                           | 0,02-2   | 0,02-2  | 0,02-2  | 0,02-2  |
| TiO <sub>2</sub>                     | 0-10     | 0,01-10 | 0,01-10 | 0,01-10 |
| Краситель/пигмент                    | 0-5      | 0-5     | 0-5     | 0-5     |
| ТЭА/гидроксид натрия/гидроксид калия | 0-3      | 0,01-3  | 0,01-3  | 0,01-3  |
| Стеариновая кислота                  | 0-5      | 0,01-5  |         |         |
| Изопропилмиристат                    | 0-10     |         |         |         |
| Каприновый/каприловый<br>триглицерид | 0-10     |         | 0,01-10 |         |
| C12-C15 алкилбензоат                 | 0-10     |         |         | 0,01-10 |

|                                                |         |         |         |         |
|------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Минеральное масло                              | 0-10    |         |         |         |
| Глицерилстеарат                                | 0-5     |         |         |         |
| Диметикон сополиол                             | 0-5     | 0,01-5  | 0,01-5  |         |
| Цетил-ПЭГ/ППГ-10/1 диметикон                   | 0-5     |         |         | 0,01-5  |
| Стеарет-2                                      | 0-2     |         |         |         |
| Дистеарат сахарозы                             | 0-2     | 0,01-2  |         |         |
| Цетиловый спирт                                | 0-2     | 0,01-2  | 0,01-2  |         |
| Этилгексилметоксициннамат                      | 0-6     | 0,01-6  |         |         |
| Бутилметоксидибензоилметан                     | 0-3     | 0,01-3  | 0,01-3  | 0,01-3  |
| Энзулизол                                      | 0-4     |         | 0,01-4  |         |
| Октиноксат                                     | 0-7,5   |         |         |         |
| Октисалат                                      | 0-5     |         | 0,01-5  | 0,01-5  |
| Октокрилен                                     | 0-10    |         | 0,01-10 | 0,01-10 |
| Гомосалат                                      | 0-10    |         |         | 0,01-10 |
| Диметикон                                      | 0-10    |         | 0,01-10 | 0,01-10 |
| Циклометикон                                   | 0-40    | 0,01-40 |         | 0,01-10 |
| Каприлилметикон                                | 0-10    | 0,01-10 |         | 0,01-10 |
| Диметикон кроссполимер                         | 0-90    | 0,01-90 | 0,01-90 |         |
| С30-С45 алкилцетеарилдиметикон<br>кроссполимер |         |         |         | 0,01-90 |
| Гликолевая кислота                             | 0-10    | 0,01-10 |         |         |
| KCl                                            | 0-5     | 0,01-5  | 0,01-5  | 0,01-5  |
| Ниацинамид                                     | 0-5     | 0,01-5  | 0,01-5  | 0,01-5  |
| Отдушка                                        | 0-2     | 0-2     | 0-2     | 0-2     |
| Глутамин/натрия<br>пирролидонкарбонат (PCA)    | 0,01-10 | 0,01-10 | 0,01-10 | 0,01-10 |
| Глицин                                         | 0,01-10 | 0,01-10 | 0,01-10 | 0,01-10 |
| Цистин                                         | 0,001-2 | 0,001-2 | 0,001-2 | 0,001-2 |
| 4-Гексилрезорцинол                             | 0,001-3 |         |         |         |
| 4-Этилрезорцинол                               |         | 0,001-3 |         |         |
| 4-Бутилрезорцинол                              |         |         | 0,001-3 |         |
| 4-(1-Фенилэтил)резорцинол                      |         |         |         | 0,001-3 |

Таблица III – Быстро впитывающиеся кремы

|                                      | VC-1     | VC-2     | VC-3     | VC-4     |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Вода                                 | До 100   | До 100   | До 100   | До 100   |
| Глицерин                             | 0-5      | 0,01-5   | 0,01-5   |          |
| EDTA                                 | 0,01-0,1 | 0,01-0,1 | 0,01-0,1 | 0,01-0,1 |
| Консервант                           | 0,02-2   | 0,02-2   | 0,02-2   | 0,02-2   |
| TiO <sub>2</sub>                     | 0,01-10  | 0,01-10  | 0,01-10  | 0,01-10  |
| Краситель/пигмент                    | 0-5      | 0,01-5   | 0,01-5   |          |
| ТЭА/гидроксид натрия/гидроксид калия | 0-3      | 0,01-3   | 0,01-3   | 0,01-3   |
| Стеариновая кислота                  | 0-30     | 0,01-30  | 0,01-30  | 0,01-30  |
| Изопропилмиристат                    | 0-5      | 0,01-10  | 0,01-10  |          |
| C12-C15 алкилбензоат                 | 0-5      |          |          | 0,01-10  |
| Brij 35                              | 0-5      | 0,01-5   |          |          |
| Tween40                              | 0-5      |          |          | 0,01-5   |
| Цетиловый спирт                      | 0-2      | 0,01-2   | 0,01-2   |          |
| Этилгексилметоксициннамат            | 0-6      | 0,01-6   | 0,01-6   |          |
| Бутилметоксидибензоилметан           | 0-3      | 0,01-3   | 0,01-3   | 0,01-3   |
| Энзулизол                            | 0-4      |          |          | 0,01-4   |
| Октисалат                            | 0-5      |          |          | 0,01-5   |
| Октокрилен                           | 0-10     |          | 0,01-10  | 0,01-10  |
| Диметикон                            | 0-5      | 0,01-5   |          |          |

|                                               |         |         |         |         |
|-----------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Циклометикон                                  | 0-5     |         |         | 0,01-5  |
| Диметикон кроссполимер                        | 0-4     |         |         | 0,01-4  |
| Гидроксистеариновая кислота                   | 0-5     | 0,01-5  | 0,01-5  | 0,01-5  |
| Отдушка                                       | 0-2     | 0-2     | 0-2     | 0-2     |
| Глутамин / натрия пирролидонкарбоксилат (РСА) | 0,01-10 | 0,01-10 | 0,01-10 | 0,01-10 |
| Глицин                                        | 0,01-10 | 0,01-10 | 0,01-10 | 0,01-10 |
| Цистин                                        | 0,001-2 | 0,001-2 | 0,001-2 | 0,001-2 |
| Никотинамид                                   | 0,01 -5 | 0,01 -5 | 0,01 -5 | 0,01 -5 |

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения композиции для личной гигиены, для местного применения, включающий:
  - a. перемешивание от примерно 0,5 до примерно 10% цистина в основном водном растворе при pH от 9 до 14 с получением водного раствора цистина;
  - b. перемешивание полученного водного раствора цистина с ламеллярной жидкой кристаллической или ламеллярной гелевой фазой «жирная кислота-мыло» с получением композиции, содержащей цистин в водной фазе в солюбилизированном виде или в форме кристаллов, где от 90 до 100% кристаллов имеют размер от 100 нм до 20 микрон,где pH указанной композиции находится в диапазоне от 3,5 до 8,5.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что более 30% композиции находится в форме ламеллярной жидкой кристаллической или ламеллярной гелевой фазы.
3. Способ по любому из пп. 1 или 2, отличающийся тем, что мольное отношение жирной кислоты к мылу составляет от 10:1 до 1:10.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанная жирная кислота представляет собой C10-C22 насыщенную жирную кислоту.
5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что цистин солюбилизирован в количестве от 150 ppm до 1000 ppm.
6. Композиция для личной гигиены, для местного применения, содержащая:
  - a. по меньшей мере 50% композиции в форме ламеллярной жидкой кристаллической или ламеллярной гелевой фазы «жирная кислота-мыло»; и
  - b. водную фазу, содержащую от 0,001 до 2% цистина, где цистин солюбилизирован или присутствует в виде кристаллов размером от 100 нм до 20 микрон;причем pH композиции составляет от 3,5 до 8,5.
7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанная жирная кислота представляет собой C10-C22 насыщенную кислоту.
8. Композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что указанная жирная кислота представляет собой гистровую кислоту (hystric acid).
9. Композиция по любому из пп. 1-8, где указанная композиция представляет собой не требующую смывания нетвердую косметическую композицию для кожи.

10. Композиция по любому из пп. 1-9, где указанная композиция представляет собой быстро впитывающийся крем.
11. Композиция по любому из пп. 1-10, где указанная композиция дополнительно содержит аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из глутамина, глицина и их смесей.