

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038608

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.22

(21) Номер заявки
201990036

(22) Дата подачи заявки
2017.05.16

(51) Int. Cl. A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(54) СПОСОБ И КОСМЕТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УСИЛЕННОЙ
ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ АЛКИЛЗАМЕЩЕННОГО РЕЗОРЦИНОЛА

(31) 16174517.9

(32) 2016.06.15

(33) EP

(43) 2019.06.28

(86) PCT/EP2017/061676

(87) WO 2017/215863 2017.12.21

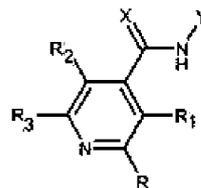
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮНИЛЕВЕР АЙПИ ХОЛДИНГС Б.В.
(NL)

(72) Изобретатель:
Дамодаран Анита, Джоши Маной
Кумар, Кунджупиллай Балу, Шариф
Резван (IN)

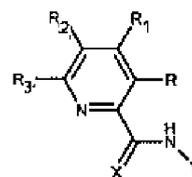
(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A2-2013030794
WO-A1-2015059001
US-A-5411741

(57) Раскрыта косметическая композиция, содержащая (i) по меньшей мере одно пиридиновое соединение формулы I или II:



Формула I



Формула II

где в указанной формуле I и в указанной формуле II X представляет собой S или O; R, R₁, R₂, R₃ представляют собой -H; Y представляет собой -H; (ii) алкилзамещенный резорцинол; и (iii) дерматологически приемлемую основу. Также раскрыто применение пиридинового соединения формулы I или II для изготовления косметической композиции, которая обеспечивает улучшенную трансдермальную доставку алкилзамещенного резорцинола.

B1

038608

038608

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу и к косметической композиции для усиленной трансдермальной доставки (ТДД) алкилзамещенного резорцинола.

Предшествующий уровень техники

Все хотят выглядеть моложе и иметь здоровый, ровный оттенок кожи. Показатели здоровой кожи - это однородность цвета и текстуры кожи. Возрастные пятна, меланодермия, поражения акне и другие формы гиперпигментации являются нежелательными изменениями характеристик кожи, особенно кожи лица. По меньшей мере, в некоторых частях света люди стремятся иметь более светлую или более чистую кожу. В некоторых других частях света более светлая кожа может быть нежелательной, но конечно же необходима однородная окраска кожи. Соответственно, существует потребность в косметических композициях, которые отвечают ожиданиям потребителей.

Ранее были предприняты некоторые попытки разработки разнообразных композиций и режимов ухода за кожей. Однако, по меньшей мере, некоторые активные ингредиенты проявляют нежелательную эффективность или связаны с побочными эффектами, такими как токсичность и раздражение. Поэтому существует потребность в новых ингредиентах и более мощных продуктах. Кроме того, существует потребность в более новых способах и средствах повышения эффективности известных ингредиентов.

На разных этапах жизни люди обеспокоены чрезмерной пигментацией кожи, и это часто приводит к желанию устранить ее или хотя бы уменьшить до некоторой степени.

Меланогенез приводит к пигментации кожи. Он включает следующие этапы:

Тирозин → ДОФА → Дофахинон → Дофахром → Меланин

Первые две реакции катализируются тирозиназой. Активность тирозиназы стимулируется действием меланоцитарно-стимулирующего гормона или ультрафиолетовым излучением. Известно, что вещество может вызвать депигментацию, если оно действует непосредственно на жизнеспособность эпидермальных меланоцитов, где обычно происходит меланогенез, и/или если оно нарушает одну из стадий биосинтеза меланина. С учетом роли тирозиназы анализы, связанные с ее ингибированием, часто используются для скрининга потенциальных агентов, отбеливающих кожу.

В европейской патентной заявке EP 341664A1 и международной публикации PCT WO 99/15148A1 указаны некоторые производные резорцинола в качестве ингибиторов тирозиназы.

Производные резорцинола (1,3-бензолдиола) используются благодаря косметическим эффектам в отношении кожи и волос. 4-Замещенные производные резорцинола используются для отбеливания кожи; см., например, патент США № 4959393, патент США № 6132740, патент США № 6504037, публикацию патентной заявки США № 2008/0131382 и опубликованные патентные заявки Японии № JP 2001-01 0925 и JP 2000-327557. Димеры производных резорцинола, которые являются ингибиторами тирозиназы, описаны в патенте США № 5399785. Отбеливающие средства резорцинолового типа, которые могут быть синтезированы с использованием кумарина в качестве исходного материала, раскрыты в публикации патентной заявки США № 2004/0042983. Некоторые производные резорцинола широко используются в косметических композициях. В частности, 4-замещенные алкилрезорцинолы применяются в косметических композициях для отбеливания кожи, а наиболее широко используемые производные представляют собой 4-гексил, 4-изопропил, 4-бутил, 4-этил и 4-фенилэтил резорцинол.

US 2014256830A (Unilever) раскрывает композиции, которые содержат производные резорцинола для использования с целью лечения, регуляции или профилактики состояния кожи, характеризующегося окислительным стрессом или дегенеративными процессами. Способы профилактики, отбеливания или уменьшения проявления видимых неоднородностей кожи, возникающих в результате пигментации кожи, старения кожи или других нарушений, также раскрыты в данном документе.

US 2013281507A, EP 0623339A1 и WO 13190483A1 (все от L'Oreal) раскрывают некоторые производные резорцинола для депигментации, осветления и/или отбеливания кератиновых материалов.

В то время как кожа человека является идеальным местом для применения активных ингредиентов, предназначенных для выполнения одной или нескольких определенных функций, она оказывает определенное сопротивление проникновению большинства соединений. Основные причины этого и механизмы обеспечения или увеличения проникновения изучаются при анализе ТДД.

Большинство композиций для ТДД (например, терапевтических или косметических композиций) достигают эпидермального проникновения с использованием носителя или растворителя, усиливающего проникновение в кожу. Такие носители или растворители (которые являются соединениями или смесями соединений) известны в данной области как "интенсификаторы впитываемости" или "усилители проникновения в кожу". Хотя некоторые усилители проникновения в кожу, описанные в литературе, усиливают трансдермальную абсорбцию, они обладают определенными недостатками, которые включают эффекты токсичности, раздражения и истончения.

Альтернативный подход заключается в местном повреждении кожи с помощью микропроколов или трения, чтобы облегчить проникновение активных ингредиентов, но такой способ подходит не для всех типов кожи и возрастных групп.

Косметические композиции, содержащие производные резорцинола, обычно наносят один или два раза в день. При применении композиции активные вещества, в том числе производные резорцинола,

должны достигнуть своего места действия путем проникновения через различные слои кожи (трансдермальная доставка). Используя общеизвестные способы, большее количество может быть доставлено посредством ионтофореза, который является способом содействия прохождению полярных молекул в кожу путем приложения небольшого электрического тока, или альтернативно, посредством интенсификатора проникновения в кожу (SPE), описанного, например, в *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, April 2009; 8(2):173-179 (Inayat Bashir Pathan and C. Mallikarjuna Setty). Примеры включают сульфоксиды, азон, пирролидоны, жирные кислоты, эфирные масла, терпены и терпеноиды.

В еще одном способе в US 2002120225A (McDaniel) раскрыт способ улучшения транспортировки активного агента через кожу млекопитающего, при котором кожа подвергается воздействию ультразвука после нанесения активного агента на кожу, при этом этап нанесения активного агента на кожу включает инъекцию активного агента в кожу. Активный агент включает один из нескольких ингредиентов, перечисленных в этом документе.

В еще одном способе US 5411741 (Nardo Zaias) раскрывает инкапсулирование эффективного количества ингибирующего меланин соединения, такого как 3-пиридинкарбоксамид (ниацинамид), с липосомой, суспендирование инкапсулированного соединения в растворителе для местного применения, и местное нанесение на эпидермис кожи суспендированного и инкапсулированного соединения, ингибирующего меланин, где липосомы трансдермально доставляются в область базальных клеток, где соединение нарушает биохимический синтез меланина *in situ*, что приводит к депигментации кожи.

WO 2013/030794A2 (Kasraee Behrooz) раскрывает композицию для депигментации кожи, содержащую пиколинамид или изоникотинамид, где указанная композиция дополнительно содержит 4-замещенный резорцинол.

В WO 2015/059001 (Unilever) раскрыта композиция для отбеливания кожи, содержащая пиридиновое соединение, определенное в п.1 формулы изобретения, и дерматологически приемлемое основание. Раскрытая в нем композиция для отбеливания кожи также содержит дополнительные осветляющие кожу агенты, включая 4-этилрезорцинол, 4-гексилрезорцинол и фенилэтилрезорцинол.

Известные до сих пор способы для ТДД активных веществ, полезных для кожи, например, активных веществ, которые обеспечивают отбеливание кожи, имеют некоторые или другие недостатки, связанные с ними, или включают дополнительные этапы инкапсулирования, как описано выше. Следовательно, существует потребность в обеспечении усиленной ТДД таких активных веществ с использованием способа, который преодолевает все или, по меньшей мере, некоторые из недостатков, связанных с раскрытыми до сих пор способами.

Мы неожиданно определили, что пиколинамид, а также изоникотинамид, независимо способствуют ТДД, по меньшей мере, некоторого алкилзамещенного резорцинола, когда пиколинамид и алкилзамещенный резорцинол или изоникотинамид и алкилзамещенный резорцинол присутствуют вместе в косметической композиции.

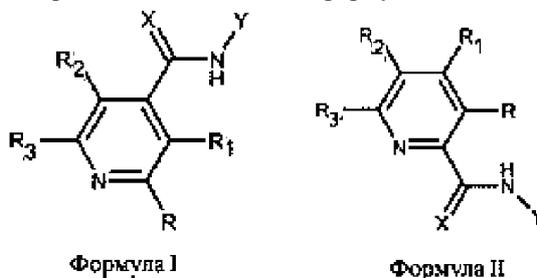
Это наблюдение обеспечивает промышленно применимый способ для косметических композиций, таких как кремы и лосьоны, содержащие алкилзамещенный резорцинол и по меньшей мере одно из пиколинамида или изоникотинамида.

С учетом усиленной ТДД алкилзамещенного резорцинола, изобретение обеспечивает эффективный способ приготовления композиций, которые могут содержать значительно меньшее количество алкилзамещенного резорцинола. Альтернативно, изобретение обеспечивает эффективный способ приготовления композиций, которые обладают более быстрым или более длительным действием, по сравнению с обычными композициями.

Сущность изобретения

В соответствии с первым аспектом, раскрыта косметическая композиция, содержащая:

(i) по меньшей мере одно пиридиновое соединение формулы I или II:



где в указанной формуле I и в указанной формуле II X представляет собой S или O; R, R₁, R₂, R₃ представляют собой -H; Y представляет собой -H;

(ii) C₂-C₆-алкилзамещенный резорцинол;

где указанный резорцинол имеет алкильное замещение в 4-положении или в 6-положении, или и в 4-, и в 6-положениях бензольного кольца; и

(iii) дерматологически приемлемую основу.

В соответствии со вторым аспектом раскрыт способ усиления трансдермальной доставки алкилзамещенного резорцинола, включающий этапы:

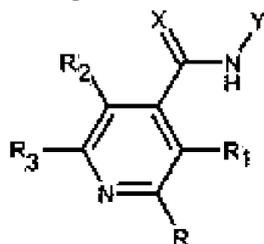
- (i) обеспечения косметической композиции в соответствии с первым аспектом; и
- (ii) нанесения эффективного количества указанной композиции на кожу.

В соответствии с третьим аспектом раскрывается применение пиридинового соединения формулы I или II для усиления ТДД алкилзамещенного резорцинола.

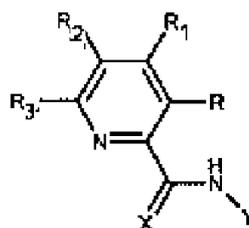
В соответствии с четвертым аспектом раскрывается применение пиридинового соединения формулы I или II для изготовления косметической композиции для улучшения ТДД алкилзамещенного резорцинола.

В соответствии с пятым аспектом раскрыто применение композиции с целью усиления ТДД алкилзамещенного резорцинола, содержащей:

- (i) по меньшей мере одно пиридиновое соединение формулы I или II:



Формула I



Формула II

где в указанной формуле I и в указанной формуле II X представляет собой S или O; R, R₁, R₂, R₃ представляют собой -H; Y представляет собой -H;

- (ii) алкилзамещенный резорцинол;

где указанный резорцинол имеет алкильное замещение в 4-положении или в 6-положении, или и в 4-, и в 6-положениях бензольного кольца; и

- (iii) дерматологически приемлемую основу.

В соответствии с шестым аспектом раскрыт способ отбеливания кожи, включающий этап нанесения на нее композиции в соответствии с первым аспектом.

Подробное описание изобретения

Определения

Используемый в настоящей заявке термин "субъект" означает млекопитающее, в частности человека. Использование предлога "в" у субъекта включает использование предлога "на" у субъекта, что означает внешнее применение в соответствии с контекстом использования.

Как используется в настоящей заявке, термины агент для "равномерного тонирования", "отбеливания", "осветления" и "депигментации" используются взаимозаменяемо в этом документе. С целью отбеливания кожи местное нанесение средства для отбеливания кожи должно оказывать отбеливающее действие только на обрабатываемой области, предпочтительно не вызывать раздражения или вызывать лишь минимальное раздражение, предпочтительно не вызывать никакой вторичной пигментации или вызывать лишь минимальную пост-воспалительную вторичную пигментацию, и предпочтительно не вызывать аллергическую реакцию. Кроме того, отбеливание кожи должно быть эффективным в отношении нормальной кожной пигментации и ее избыточного проявления, включая старческие пигментные пятна, хлоазмы, рубцовые коричневые пятна и гиперпигментацию после использования фотосенсибилизирующих продуктов, но не ограничиваясь ими. Предпочтительно, отбеливание кожи должно быть эффективным, одновременно обеспечивая полезные эффекты против старения кожи.

Используемый в настоящей заявке термин "количество соединения, отбеливающее кожу или уменьшающее пигментацию" означает количество или концентрацию соединения, способного обеспечить видимое отбеливание кожи или уменьшать пигментацию у субъекта, такого как человек, как определено любым стандартным анализом. Активное соединение применяют в дерматологической или фармацевтической композиции для стандартного курса лечения, который обеспечивает необходимый результат депигментации кожи.

Используемый в настоящей заявке термин "применение на коже у нуждающегося в таком лечении" означает обеспечение контакта (например, вручную или с использованием аппликатора, такого как салфетка, тюбик, ролик, распылитель или пластырь, но не ограничиваясь ими) с областью кожи, нуждающейся в таком лечении, или областью кожи вблизи области кожи, нуждающейся в таком лечении.

Используемый в настоящей заявке термин "композиция" означает композицию, подходящую для местного нанесения на кожу.

Используемый в настоящей заявке термин "косметика" включает макияж, основу под макияж, и продукты для ухода за кожей. Термин "макияж" относится к продуктам, которые оставляют краску на лице, включая основы. Термин "основа" относится к жидкости, крему, муссу, густому гриму, компактной основе, маскирующему крему или подобным продуктам, которые выравнивают общую окраску кожи.

Основу готовят для улучшения обработки увлажненной и/или смазанной маслом кожи. Термин "продукты для ухода за кожей" относится к продуктам, используемым для лечения или иного ухода, увлажнения, улучшения или очистки кожи. Продукты, предусмотренные термином "средства по уходу за кожей", включают адгезивные средства, повязки, безводные окклюзионные увлажнители, антиперспиранты, очищающие средства для лица, кольдкрем, дезодоранты, мыло, пудры, ткани, салфетки и компактные твердые эмульсии, но не ограничиваются ими.

Используемый в настоящей заявке термин "косметически приемлемый" или "дерматологически приемлемый" означает, что описанные композиции или их компоненты пригодны для использования в контакте с кожей, особенно с кожей человека, без нежелательной токсичности, несовместимости, нестабильности, раздражения, или аллергического ответа.

Используемый в настоящей заявке термин "косметически приемлемый носитель", "косметически приемлемый наполнитель", "дерматологически приемлемый носитель" или "дерматологически приемлемый наполнитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты, и тому подобные, которые являются косметически приемлемыми или дерматологически приемлемыми. Использование таких сред и агентов для косметически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением тех случаев, когда любые обычные среды или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их использование в косметических композициях. Дополнительные ингредиенты также могут быть включены в композиции. Дерматологически приемлемые носители пригодны для местного нанесения на кожу, обладают хорошими эстетическими свойствами, совместимы с активными агентами, описанными в настоящей заявке, и с любыми другими компонентами, и вызывают минимальные проблемы, связанные с безопасностью или токсичностью, или вообще не вызывают таких проблем. Эффективное количество основы составляет примерно от 50 до 99,99% или примерно от 50 до 99%, предпочтительно примерно от 80 до 99,9% или примерно от 75 до 99%, более предпочтительно примерно от 90 до 98%, и наиболее предпочтительно примерно от 90 до 95%, или примерно от 85 до 95% композиции. Проценты являются процентами по массе.

Используемый в настоящей заявке термин "эффективное количество" относится к такому количеству описанного здесь соединения, которое является достаточным для осуществления лечения, как определено ниже, при применении у субъекта, нуждающегося в таком лечении. Эффективное количество будет меняться в зависимости от субъекта и состояния кожи или патологического состояния, подлежащего лечению, и тому подобного, все из которых могут быть легко определены специалистом в данной области.

Используемый в настоящей заявке термин "регуляция состояния кожи" включает регуляцию внешнего вида кожи, включая видимые неоднородности в коже, такие как окраска, обесцвечивание и нежелательная пигментация, но не ограничиваясь ими. Регуляция состояния кожи включает равномерное тонирование кожи и уменьшение пигментации.

Используемый в настоящей заявке термин "местное применение" означает применение или распространение композиций, описанных здесь, на поверхности кожи.

Как используется в настоящей заявке, термины "лечить" и "лечение" и т.п. относятся к обращению, облегчению или ингибированию прогрессирования заболевания или состояния, к которому относится этот термин, или к одного или нескольких симптомов такого расстройства или состояния. Используемый в настоящей заявке термин "лечение" относится к акту лечения, где "лечение" определяется непосредственно выше. Термин "лечение" включает уменьшение проявления дефектов кожи, не имеющих отношения к механизму действия. Специалисту в данной области техники будет понятно, что конечная точка лечения, выбранная в конкретном случае, будет меняться в зависимости от заболевания, состояния или расстройства, подвергаемого лечению, результата, необходимого для пациента, субъекта или лечащего врача, и других факторов. Когда композиция используется для отбеливания кожи, например, для лечения гиперпигментации, вызванной, например, такими заболеваниями, как меланодермия или возрастные пятна, можно выбрать любую из нескольких конечных точек. Например, конечные точки могут быть определены субъективно, например, когда субъект просто "удовлетворен" результатами лечения. Для фармакологических композиций конечная точка может быть определена по удовлетворенности результатами лечения пациентом, субъектом или лечащим врачом. Альтернативно, конечные точки могут быть определены объективно. Например, кожу пациента или субъекта в обработанной области можно сравнить с диаграммой окраски. Лечение прекращают, когда цвет кожи в обработанной области становится похожим по внешнему виду на цвет на диаграмме. Альтернативно, может быть измерена отражательная способность обработанной кожи, и лечение может быть прекращено, когда обработанная кожа достигает определенной отражательной способности. Альтернативно, может быть измерено содержание меланина в обработанной коже. Лечение может быть прекращено, когда содержание меланина в обработанной коже достигает установленного значения. Содержание меланина может быть определено любым способом, известным в данной области техники, в том числе гистологическими методами, с усилением или без усиления посредством окрашивания меланина.

"Композиция ухода за кожей", используемая в настоящей заявке, предназначена для включения композиции для местного нанесения на кожу млекопитающих, особенно людей. Такая композиция мо-

жет в целом быть классифицирована как не требующая смывания или смываемая, и включает любой продукт, нанесенный на тело человека для улучшения внешнего вида, очищения, контроля запаха или общей эстетики. Композиция по настоящему изобретению может быть в виде жидкости, лосьона, крема, пены, скраба, геля, куска мыла или тоника, или нанесена посредством инструмента или маски для лица, тампона или пластыря. Неограничивающие примеры композиций для ухода за кожей включают не требующие смывания лосьоны и кремы, гели для душа, туалетное мыло, антиперспиранты, дезодоранты, кремы для бритья, депиляторы, основы и солнцезащитные лосьоны.

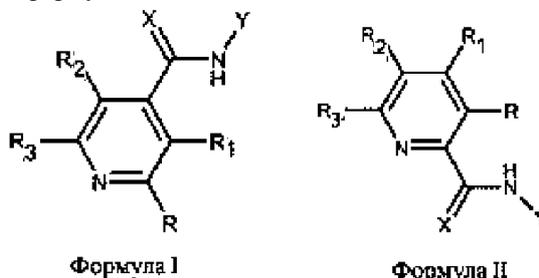
Используемый в настоящей заявке термин "кожа" означает кожу на лице и теле (например, на шее, груди, спине, плечах, подмышечных впадинах, кистях рук, ногах, ягодицах и волосистой части головы). Композиции согласно изобретению особенно полезны для нанесения на участки кожи с наиболее выраженной гиперпигментацией, такие как лицо и подмышечные впадины; наиболее предпочтительно композиции по изобретению представляют собой отбеливающие кожу композиции, например, кремы, дезодоранты и антиперспиранты.

"Отбеливание", как используется в настоящей заявке, означает осветление цвета кожи, а также осветление пятен (гиперпигментации) на коже, таких как возрастные пятна и веснушки.

Косметические композиции в соответствии с изобретением

Пиридиновое соединение

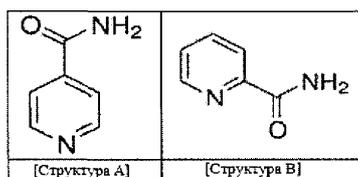
Косметические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат по меньшей мере одно пиридиновое соединение формулы I или II:



где в указанной формуле I и в указанной формуле II X представляет собой S или O; R, R₁, R₂, R₃ представляют собой или -H, -SH, -OH, или C₁₋₁₈насыщенную или ненасыщенную, линейную, разветвленную или циклическую углеводородную группу; Y представляет собой -H, -SH или C₁₋₁₈насыщенную или ненасыщенную, линейную, разветвленную или циклическую углеводородную группу.

Предпочтительно количество пиридинового соединения формулы I или II составляет от 0,05 до 8 мас.% от массы композиции. Более предпочтительно оно составляет от 0,1 до 5 мас.% от массы композиции.

Предпочтительно пиридиновое соединение представляет собой по меньшей мере одно из изоникотинамида (структура A) или пиколинамида (структура B). Они являются примерами формулы I и II, соответственно.



Предпочтительно композиции в соответствии с изобретением содержат либо пиколинамид, либо изоникотинамид. Альтернативно, но менее предпочтительно композиции содержат пиколинамид и изоникотинамид. В любом случае количество, которое рассматривается по отдельности или в сочетании, предпочтительно составляет от 0,05 до 8 мас.% от массы композиции.

По меньшей мере, часть пиридинового соединения формулы I или II, по отдельности или с любым другим ингредиентом, присутствующим в композиции в соответствии с настоящим изобретением, не является инкапсулированным. Например, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30% и по меньшей мере 40% пиридинового соединения формулы I или II не инкапсулировано.

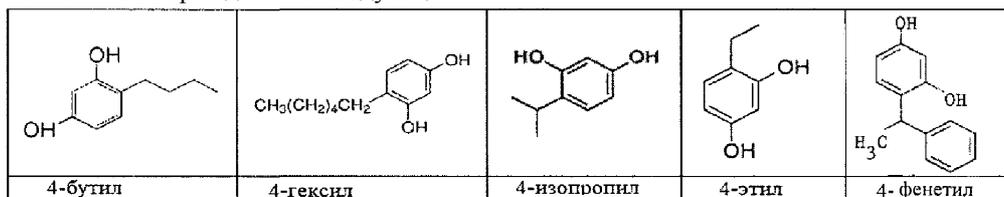
Предпочтительно по меньшей мере 50%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80%, и наиболее предпочтительно 100% пиридинового соединения формулы I или II не инкапсулировано.

Алкилзамещенный резорцинол

Раскрытые композиции включают алкилзамещенный резорцинол. Алкильное замещение относится к одному из атомов углерода в кольце, предпочтительно на C4 и альтернативно, но менее предпочтительно на C6. Альтернативно, алкильное замещение находится на двух из атомов углерода в кольце, предпочтительно C4 и C6.

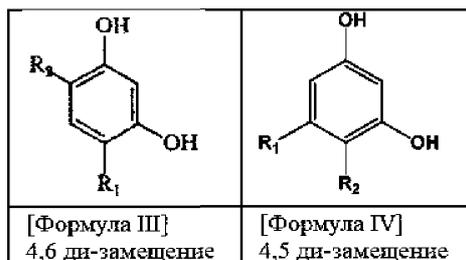
В случаях когда алкильное замещение относится к одному из атомов углерода в кольце, предпочтительно C4 и альтернативно, но менее предпочтительно на C6, замещенный резорцинол предпочтительно

является по меньшей мере одним из следующих пяти.



Кроме того, предпочтительно замещенный резорцинол представляет собой 4-бутилрезорцинол, или 4-гексилрезорцинол, или 4-этилрезорцинол.

Альтернативно, в случаях когда алкильное замещение находится на двух из атомов углерода в кольце, предпочтительно C4 и C6, замещенный резорцинол представлен формулой III или формулой IV следующим образом:



где R₁ и R₂ представляют собой алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или галоген, где каждый из алкила, алкенила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила при необходимости замещен -OH, -OR₃, -NR₃R₄, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄ или галогеном; а R₃ и R₄ независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил, гетероарилалкил, арил или гетероарил; или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах R₁ представляет собой алкил или галоген, а R₂ представляет собой алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах R₁ представляет собой алкил, такой как метил. В некоторых вариантах R₁ представляет собой галоалкил, пергалоалкил, фторалкил или перфторалкил, такой как трифторметил. В некоторых вариантах R₁ представляет собой галоген, такой как фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах R₁ представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах R₂ представляет собой алкил, такой как этил или гексил. В некоторых вариантах R₂ представляет собой циклоалкил, такой как циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₃-C₈)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₂)арил, (C₃-C₁₂)гетероарил или галоген, где каждый из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₃-C₈)циклоалкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₂)арила, или (C₃-C₁₂)гетероарила при необходимости замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, -OR₃, -NR₃R₄, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄ или галогена; а R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₃-C₈)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₂)арил, (C₃-C₁₂)гетероарил или галоген, где каждый из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₃-C₈)циклоалкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₂)арила, или (C₃-C₁₂)гетероарила при необходимости замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, -OR₃, -NR₃R₄, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄ или галогена.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₃-C₈)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₂)арил, (C₃-C₁₂)гетероарил или галоген, где каждый из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₃-C₈)циклоалкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₂)арила или (C₃-C₁₂)гетероарила при необходимости замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, -OR₃, -NR₃R₄, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄ или галогена; а R₂ представляет собой циклоалкил, такой как (C₃-C₈)циклоалкил, такой как циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R₃ и R₄ независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₃-C₈)гетероциклоалкил, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₂)арил-(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₁₂)гетероарил-(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₂)арил или (C₃-C₁₂)гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₃-C₈)циклоалкил или галоген, а R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил или (C₃-C₈)циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген, а R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил или (C₃-C₈)циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой метил, фтор или трифторметил, а R₂ представляет собой этил, гексил или циклогексил.

В любой из формул при необходимости, но менее предпочтительно, гидроксильные группы (водо-

род на одной или обеих ОН-группах) могут быть дополнительно замещены известными в данной области способами, такими как реакция этерификации резорцинола с ангидридом кислоты. Например, одна или обе гидроксильные группы могут быть этерифицированы любой кислотой или комбинацией следующих кислот (или их ангидридов): феруловой кислоты, ванилиновой кислоты, себаценовой кислоты, азалеиновой кислоты, бензойной кислоты, кофейной кислоты, кумариновой кислоты, салициловой кислоты, цистеина, цистина, молочной кислоты и гликолевой кислоты.

Резорцинол предпочтительно имеет алкильное замещение в 4-положении или 6-положении или в 4- и 6-положениях бензольного кольца. Предпочтительно алкильная группа представляет собой этильную, бутильную, изопропильную, фенэтильную или гексильную группу.

Количество алкилзамещенного резорцинола предпочтительно составляет от 0,01 до 2 мас.% от массы композиции.

По меньшей мере, часть алкилзамещенного резорцинола, по отдельности или с любым другим ингредиентом, присутствующим в композиции в соответствии с настоящим изобретением, не является инкапсулированным. Например, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30% и по меньшей мере 40% алкилзамещенного резорцинола не инкапсулировано.

Предпочтительно по меньшей мере 50%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80%, и наиболее предпочтительно 100% алкилзамещенного резорцинола не является инкапсулированным.

Композиции в соответствии с изобретением предпочтительно включают одну из следующих комбинаций: пиколинамид и 4-бутилрезорцинол, пиколинамид и 4-гексилрезорцинол, пиколинамид и 4-этилрезорцинол, изоникотинамид и 4-бутилрезорцинол, изоникотинамид и 4-гексилрезорцинол, и изоникотинамид и 4-этилрезорцинол.

Другие ингредиенты для отбеливания кожи

Композиция по изобретению может дополнительно содержать другие отбеливающие средства для кожи. Отбеливающий кожу агент предпочтительно выбирают из соединения витамина В3 или его производного, например ниацина или ниацинамида. Другими хорошо известными отбеливающими средствами для кожи, которые могут быть включены, являются экстракт алоэ, лактат аммония, азелаиновая кислота, койевая кислота, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, цитратные сложные эфиры, 2,5-гидроксибензойная кислота и ее производные, эллаговая кислота, глюконовая кислота, гликолевая кислота, экстракт зеленого чая, гидрохинон, производные 4-гидроксибензойной кислоты, гидроксикаприловая кислота, лимонный экстракт, линолевая кислота, аскорбилфосфат магния, салициловая кислота или витамины, такие как витамин В6, витамин В12, витамин С, витамин А; гидроксикарбоновая кислота, такая как молочная кислота и ее соли, например лактат натрия, и их смеси. Соединение витамина В3 или его производное, например ниацин или ниацинамид, являются более предпочтительным дополнительным отбеливающим средством для кожи согласно изобретению, наиболее предпочтительным является ниацинамид.

Дерматологически приемлемая основа

Композиции согласно изобретению включают дерматологически приемлемую основу, которая составляет оставшийся объем композиций. Основа может действовать как разбавитель, диспергатор или носитель для ингредиентов, полезных для кожи, в композиции для облегчения их распределения при нанесении композиции на кожу.

Основа может быть водной, безводной, или эмульсией. Предпочтительно композиции являются водными или представляют собой эмульсию, в частности эмульсию вода-в-масле или масло-в-воде, предпочтительно эмульсию масло-в-воде. Вода при наличии будет находиться в количествах, которые могут составлять от 5 до 99 мас.%, предпочтительно от 20 до 70 мас.%, оптимально от 40 до 70 мас.%.

Помимо воды, относительно летучие растворители могут также служить в качестве носителей в композициях по настоящему изобретению. Наиболее предпочтительными являются одноатомные С₁-С₃-спирты. К ним относятся этиловый спирт, метиловый спирт и изопропиловый спирт. Количество одноатомного спирта может составлять от 1 до 70 мас.%, предпочтительно от 10 до 50 мас.%, оптимально от 15 до 40 мас.%.

Смягчающие вещества могут также служить в качестве косметически приемлемых носителей. Они могут быть в виде силиконовых масел и синтетических сложных эфиров. Количество смягчающих веществ может составлять от 0,1 до 50 мас.%, предпочтительно от 1 до 20 мас.%.

Силиконовые масла можно разделить на летучие и нелетучие сорта. Используемый здесь термин "летучий" относится к тем материалам, которые имеют измеряемое давление пара при температуре окружающей среды. Летучие силиконовые масла предпочтительно выбирают из циклических или линейных полидиметилсилоксанов, содержащих от 3 до 9, предпочтительно от 4 до 5 атомов кремния. Линейные летучие силиконы обычно имеют вязкость менее примерно 5 сантистоксов при 25°C, тогда как циклические материалы обычно имеют вязкость менее примерно 10 сантистоксов. Нелетучие силиконовые масла, используемые в качестве смягчающего материала, включают полиалкилсилоксаны, полиалкиларилсилоксаны и полиэфирные силоксановые сополимеры. По существу, нелетучие полиалкилсилоксаны, используемые в настоящей заявке, включают, например, полидиметилсилоксаны с вязкостью примерно

от 5 до 25 миллионов сантистоксов при 25°C. Среди предпочтительных нелетучих смягчающих веществ, используемых в настоящих композициях, находятся полидиметилсилоксаны с вязкостью примерно от 10 до 400 сантистоксов при 25°C.

Среди сложноэфирных смягчающих веществ находятся:

(i) алкенильные или алкиловые сложные эфиры жирных кислот, имеющие от 10 до 20 атомов углерода. Их примеры включают изоарахидил неопентаноат, изононил изонаноат, олеил миристал, олеил стеарат и олеил олеат;

(ii) эфиры алкоксикислот, такие как жирнокислотные сложные эфиры этоксилированных жирных спиртов;

(iii) сложные эфиры многоатомных спиртов, такие как этиленгликолевые сложные эфиры моно- и ди-жирных кислот, диэтиленгликолевые сложные эфиры моно- и ди-жирных кислот, полиэтиленгликолевые (200-6000) сложные эфиры моно- и ди-жирных кислот, пропиленгликолевые сложные эфиры моно- и ди-жирных кислот, полипропиленгликоль 2000 моноолеат, полипропиленгликоль 2000 моностеарат, моностеарат этоксилированного пропиленгликоля, глицероловые сложные эфиры моно- и ди-жирных кислот, полиглицериновые сложные эфиры поли-жирных кислот, этоксилированный глицерил-моностеарат, моностеарат 1,3-бутиленгликоля, дистеарат 1,3-бутиленгликоля, сложный эфир полиоксиэтиленполиола и жирной кислоты, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, и сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот являются подходящими сложными эфирами многоатомных спиртов;

(iv) сложные эфиры воска, такого как пчелиный воск, спермацет, миристилмиристал, стеарилстеарат и арахидилбегенат; и

(v) сложные эфиры стеролов, примерами которых являются сложные эфиры холестерина и жирных кислот.

Жирные кислоты, имеющие от 10 до 30 атомов углерода, также могут быть включены в качестве косметически приемлемых носителей для композиций по настоящему изобретению. Иллюстрацией этой категории являются пеларгоновая, лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, изостеариновая, гидроксистеариновая, олеиновая, линолевая, рицинолеиновая, арахиновая, бегеновая и эруковая кислота.

Увлажнители типа многоатомных спиртов также могут быть использованы в качестве дерматологически приемлемой основы в композициях по настоящему изобретению. Увлажнитель способствует повышению эффективности смягчающего средства, уменьшает образование чешуек, стимулирует удаление чешуек и улучшает кожные ощущения. Типичные многоатомные спирты включают глицерин, полиалкиленгликоли и более предпочтительно алкиленполиолы и их производные, включая пропиленгликоль, дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль и их производные, сорбит, гидроксипропилсорбит, гексиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, 1,2,6-гексантиол, этоксилированный глицерин, пропоксилированный глицерин, и их смеси. Для достижения наилучших результатов увлажнитель предпочтительно представляет собой пропиленгликоль или гиалуронат натрия. Количество увлажнителя может составлять от 0,5 до 30%, предпочтительно от 1 до 15% от массы композиции.

Загустители также могут быть использованы как часть косметически и дерматологически приемлемой основы композиций в соответствии с настоящим изобретением. Типичные загустители включают сшитые акрилаты (например, Carbopol®982), гидрофобно-модифицированные акрилаты (например, Carbopol®1382), целлюлозные производные и натуральные камеди. К числу полезных производных целлюлозы относятся натрия карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, этилцеллюлоза и гидроксиметилцеллюлоза. Натуральные камеди, подходящие для настоящего изобретения, включают гуаровую камедь, ксантановую камедь, камедь склероция, каррагинин, пектин, и комбинации этих камедей. Количество загустителя может составлять от 0,0001 до 5 мас.%, обычно от 0,001 до 1 мас.%, оптимально от 0,01 до 0,5 мас.%.

В совокупности вода, растворители, силиконы, сложные эфиры, жирные кислоты, увлажнители и/или загустители будут составлять дерматологически приемлемую основу в количествах от 1 до 99,9 мас.%, предпочтительно от 80 до 99 мас.%.

Может присутствовать масло или маслянистый материал вместе с эмульгатором для получения эмульсии вода-в-масле или эмульсии масло-в-воде, в основном в зависимости от среднего значения гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) используемого эмульгатора.

ПАВ могут также присутствовать в композициях по настоящему изобретению. Общая концентрация ПАВ будет составлять от 0,1 до 40 мас.%, предпочтительно от 1 до 20 мас.%, оптимально от 1 до 5 мас.% от массы композиции. ПАВ может быть выбран из группы, состоящей из анионных, неионных, катионных и амфотерных активных веществ. Особенно предпочтительными неионными ПАВ являются те, которые содержат C₁₀-C₂₀-жирный спирт или кислое гидрофобное вещество, конденсированное с 2-100 моль этиленоксида или пропиленоксида на моль гидрофобного вещества; C₂-C₁₀-алкилфенолы, конденсированные с 2-20 моль алкиленоксида; сложные эфиры моно- и ди-жирных кислот и этиленгликоля; моноглицерид жирной кислоты; сорбитан, моно- и ди-C₈-C₂₀ жирные кислоты; блок-сополимеры (этиле-

ноксида/пропиленоксида); и полиоксиэтилен сорбитан, а также их комбинации. Алкилполигликозиды и сахаридные жирные амиды (например, метилглюконамиды) также являются подходящими неионными ПАВ.

Предпочтительные анионные ПАВ включают мыло, алкилэфирсульфат и сульфонаты, алкилсульфаты и сульфонаты, алкилбензолсульфонаты, алкил- и диалкилсульфосукцинаты, C₈-C₂₀-ацилизетионаты, ацилглутаматы, C₈-C₂₀-алкилэфирфосфаты и их комбинации.

Дерматологически приемлемые основы предпочтительно являются такими, чтобы получить продукт предпочтительно в виде крема. Предпочтительным форматом является быстро впитывающаяся основа для крема. Быстро впитывающаяся основа крема содержит от 1 до 25 мас.%, предпочтительно от 5 до 25 мас.%, более предпочтительно от 5 до 20 мас.% жирной кислоты. Эта основа также содержит от 0,1 до 10 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 3 мас.% мыла. Предпочтительно основа содержит как жирную кислоту, так и мыло. C₁₂-C₂₀-жирные кислоты особенно предпочтительны в быстро впитывающихся основах для крема, еще более предпочтительными являются C₁₂-C₁₈ жирные кислоты. В кремах жирная кислота предпочтительно, по существу, является смесью стеариновой кислоты и пальмитиновой кислоты. Мыла в быстро впитывающейся основе крема включают соль щелочных металлов жирных кислот, такую как соли натрия или калия. Мыло предпочтительно представляет собой калиевую соль смеси жирных кислот. Жирную кислоту в быстро впитывающейся основе крема часто получают с использованием стеариновой кислоты "Huystic", которая, по существу, (обычно около 90-95%) представляет собой смесь 45-47% стеариновой кислоты и 53-55% пальмитиновой кислоты. Таким образом, включение стеариновой кислоты "Huystic" и ее мыла для получения быстро впитывающейся основы крема входит в объем настоящего изобретения. Особо предпочтительно композиция содержит более 7 мас.%, предпочтительно более 10 мас.%, более предпочтительно более 12 мас.% жирной кислоты. Косметически приемлемая основа обычно составляет от 10 до 99,9 мас.%, предпочтительно от 50 до 99 мас.% от массы композиции. Косметически приемлемая основа предпочтительно включает воду. Вода предпочтительно составляет от 35 до 90 мас.%, более предпочтительно от 50 до 85 мас.%, еще более предпочтительно от 50 до 80 мас.% от массы композиции. Как правило, быстро впитывающуюся основу крема в композициях для личной гигиены готовят путем взятия необходимого количества общего жирного вещества и смешивания с гидроксидом калия в необходимых количествах. Мыло обычно образуется во время перемешивания in-situ.

Дополнительные необязательные ингредиенты

Другие вспомогательные или функциональные ингредиенты предпочтительно также включены в косметические композиции по изобретению. Эти ингредиенты могут включать окрашивающие агенты, пигменты, замутнители и парфюмерные агенты. Количество этих других вспомогательных второстепенных компонентов может составлять от 0,001 до 20% от массы композиции.

Солнцезащитные агенты

Для использования в качестве солнцезащитных средств оксиды металлов могут применяться по отдельности или в смеси и/или в сочетании с органическими солнцезащитными средствами. Примеры органических солнцезащитных средств включают перечисленные ниже, но не ограничиваются ими.

Количество органических солнцезащитных средств в композициях предпочтительно находится в диапазоне примерно от 0,1 до 10 мас.%, более предпочтительно примерно от 1 до 5 мас.%. Предпочтительными органическими солнцезащитными средствами являются Parsol® MCX и Parsol® 1789 благодаря их эффективности и коммерческой доступности.

Парфюмерные средства могут быть использованы в композиции по настоящему изобретению. Иллюстративные неограничивающие примеры типов парфюмерных средств, которые могут быть использованы, включают те, которые содержат терпены и терпеновые производные, такие как те, которые описаны в Bauer, K., et al., "Common Fragrance and Flavor Materials" VCH Publishers (1990).

Иллюстративные, но неограничивающие примеры типов ароматизаторов, которые могут быть использованы в этом изобретении, включают мирцен, дигидромирценол, цитраль, тагетон, цис-гераниевую кислоту, цитронелловую кислоту или нитрил цис-гераниевой кислоты, их смеси или тому подобное. Предпочтительно, количество ароматизатора, используемого в композициях по настоящему изобретению, находится в диапазоне примерно от 0,0 до 10%, более предпочтительно примерно от 0,00001 до 5%, наиболее предпочтительно примерно от 0,0001 до 2%.

В композициях по уходу за кожей по настоящему изобретению могут быть использованы различные типы необязательных дополнительных активных ингредиентов. Активные средства определяются как средства для улучшения кожи, отличные от смягчающих средств, и иные, чем ингредиенты, которые просто улучшают физические характеристики композиции. Хотя они не ограничиваются этой категорией, общие примеры включают тальки и кремнеземы, а также альфа-гидроксикислоты, бета-гидроксикислоты, полигидроксикислоты, пероксиды и соли цинка.

Бета-гидроксикислоты включают, например, салициловую кислоту. Пиритион цинка является примером солей цинка, полезных в композициях по настоящему изобретению.

Многие композиции для ухода за кожей, особенно те, которые содержат воду, должны быть защищены от роста потенциально опасных микроорганизмов. Поэтому антимикробные соединения, такие как

триклозан и консерванты, обычно необходимы. Подходящие консерванты включают алкиловые сложные эфиры п-гидроксибензойной кислоты, производные гидантоина, пропионатные соли и различные четвертичные аммонийные соединения. Особо предпочтительными консервантами по настоящему изобретению являются метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол и бензиловый спирт. Консерванты обычно используют в количествах в диапазоне от 0,1 до 2 мас.% от массы композиции.

Способ использования композиции

Способ в соответствии с изобретением предназначен в первую очередь для использования в качестве продукта личной гигиены для местного нанесения на кожу человека, а также для отбеливания кожи, уменьшения степени пигментации кожи или для выравнивания тона кожи.

При использовании небольшое количество композиции, например, от 1 до 5 мл, наносят на открытые участки кожи, из подходящего контейнера или аппликатора, и при необходимости затем распределяют и/или втирают в кожу рукой или пальцами, или с помощью подходящего устройства.

Форма и упаковка продукта

Композиции в соответствии с изобретением предпочтительно представляют собой лосьон, имеющий вязкость от 4000 до 10000 мПа·с, жидкий крем, имеющий вязкость от 10000 до 20000 мПа·с, или крем с вязкостью от 20000 до 100000 мПа·с или выше. Композиция может быть упакована в подходящий контейнер, соответствующий ее вязкости и предполагаемому использованию потребителем. Например, лосьон или жидкий крем может быть упакован в бутылку или роликовый аппликатор или аэрозольное устройство с пропеллентом, или контейнер, снабженный насосом, подходящим для нажатия пальцами. Когда композиция представляет собой крем, ее можно просто хранить в недеформируемой бутылке или контейнере для сдавливания, таком как тубик или банка с крышкой. Когда композиция представляет собой твердую или полутвердую палочку, она может быть упакована в подходящий контейнер для ручного или механического выталкивания или экструзии композиции.

Другие аспекты изобретения:

В соответствии со вторым аспектом раскрыт способ повышения ТДД алкилзамещенного резорцинола, включающий этапы:

- (i) обеспечения косметической композиции в соответствии с первым аспектом; и
- (ii) нанесения эффективного количества указанной композиции на кожу.

Предпочтительно этот способ не является терапевтическим по своей природе.

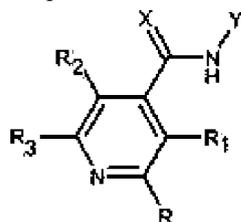
В соответствии с третьим аспектом раскрывается применение пиридинового соединения формулы I или II для усиления ТДД алкилзамещенного резорцинола.

Применение предпочтительно осуществляют для не-терапевтических целей, например, для косметических целей.

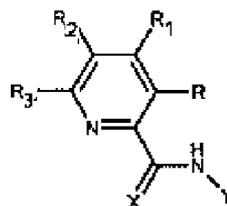
В соответствии с четвертым аспектом раскрывается применение пиридинового соединения формулы I или II для изготовления косметической композиции для улучшения ТДД алкилзамещенного резорцинола. В этом случае также применение предпочтительно осуществляют для не-терапевтических целей, например для косметических целей.

В соответствии с пятым аспектом раскрыто применение композиции с целью улучшения ТДД алкилзамещенного резорцинола, содержащей:

- (i) по меньшей мере одно пиридиновое соединение формулы I или II:



Формула I



Формула II

где в указанной формуле I и в указанной формуле II X представляет собой S или O; R, R₁, R₂, R₃ представляют собой -H; Y представляет собой -H;

(ii) алкилзамещенный резорцинол; где указанный резорцинол имеет алкильное замещение в 4-положении или в 6-положении, или в 4-, и в 6-положениях бензольного кольца; и

(iii) дерматологически приемлемую основу.

В соответствии с шестым аспектом раскрыт способ отбеливания кожи, включающий этап нанесения композиции в соответствии с первым аспектом.

Изобретение, соответственно, также обеспечивает закрытый контейнер, содержащий косметически приемлемую композицию, как определено в настоящей заявке.

Следующие примеры приведены с целью иллюстрации, а не в качестве ограничения принципов настоящего изобретения, чтобы проиллюстрировать способ осуществления изобретения.

Примеры

Пример 1: ТДД с использованием диффузионных ячеек Франца

Косметическую композицию (лосьон), содержащую пиколинамид и 4-гексилрезорцинол, получали с использованием ингредиентов, показанных в табл. 1. Был также приготовлен другой лосьон, содержащий изоникотинамид и 4-гексилрезорцинол. В дополнение к этим двум композициям была приготовлена третья композиция (сравнительная/вне объема настоящего изобретения). Эта композиция не содержала пиколинамида, а также изоникотинамида.

Таблица 1. Композиция и их соответствующее значение ТДД, %

| Ингредиенты/ масс. % | № композиции | | |
|--|--------------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Калия стеарат | 3,0 | 3,0 | 3,0 |
| Стеариновая кислота | 14,0 | 14,0 | 14,0 |
| Микронизированный диоксид титана | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| Изопропил миристал | 0,7 | 0,7 | 0,7 |
| Parsol® МСХ | 0,7 | 0,7 | 0,7 |
| Parsol® 1789 | 0,4 | 0,4 | 0,4 |
| 4-гексилрезорцинол | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Пиколинамид | - | 3,0 | - |
| Изоникотинамид | - | - | - |
| Вода и другие второстепенные соединения до | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| % проникновения в ТДД | 22,8 | 26,5 | 23,2 |

Все композиции из табл. 1 были протестированы в соответствии с процедурой, описанной ниже.

Диффузионный эксперимент

В день эксперимента образцы кожи размораживали последовательным образом от -20°C до 0°C , а затем до 4°C и, наконец, до комнатной температуры. Волосы удаляли электробритвой, и образцы свиной кожи полной толщины ($\sim 1,3$ мм) разрезали на круглые диски диаметром $\sim 4,5$ см. Диски устанавливали на диффузионных ячейках Франца диаметром 2,498 см. Площадь, доступная для диффузии, составляла $4,91$ см². При каждом эксперименте кофеин запускали в двух экземплярах для тестирования целостности кожи. Это необходимо для принятия данных по проникновению активных молекул. В этом эксперименте использовали диффузионную камеру Франца, покрытую кожухом, изготовленную Perme Gear Inc, США, с соответствующими размерами (внутренний диаметр: 2,5 см, внешний диаметр: 4,4 см, объем приемника: 25 мл, площадь диффузии: $4,91$ см²). 1% раствор Tween® 80 в воде (фосфатный буферный раствор, PBS) брали в качестве принимающего раствора в диффузионной ячейке Франца. Внутреннюю температуру поддерживали равной 32°C с помощью водяного кожуха. После установки кожи с эпидермисом на диффузионную ячейку ее уравнивали до 32°C в течение 1-2 ч перед нанесением соответствующего препарата. Около 100 мг препарата наносили на кожу свиньи с помощью аппликатора, который вместе с препаратом взвешивали до и после нанесения для расчета фактического количества нанесенной композиции. По истечении 24 ч принимающий раствор отбирали из отделения приемника, передающую сторону промывали 5 мл аликвотами в количестве от 10 до 15 мл 1% Tween® 80 в водном растворе. Кожу разрезали на мелкие кусочки скальпелем и гомогенизировали с помощью ~ 15 мл 1% Tween® 80 в воде. Экстракты с передающей стороны и кожи обрабатывали ультразвуком в течение 2-3 ч для обеспечения полной экстракции активной молекулы в растворе.

Определение целостности кожи

Чтобы проверить целостность изолированного образца кожи, 0,5 мл 1% раствора кофеина в PBS наносили на область $1,77$ см² кожи, подлежащей тестированию. Принимающую жидкость собирали в конце 24 ч и 48 ч для определения концентрации кофеина. Была предпринята попытка обеспечить проникновение кофеина не более 0,2% от нанесенной дозы.

Приготовление испытуемого раствора композиции

100 мг образца (все композиции по отдельности) взвешивали в мерной колбе. К нему добавляли 1% раствор Tween®80 в дистиллированной воде (около 10 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Этот раствор фильтровали через 0,2 мкм фильтр для шприца с получением конечной концентрации 10 мг/мл.

Анализ образцов

Для определения концентрации резорцинола в каждом случае с использованием метода ВЭЖХ анализировали образцы принимающего раствора, гомогената кожи и смывов кожи (с передающей стороны). Процентное извлечение активного вещества рассчитывали для каждого компартмента следующим образом:

$X(\text{г/г}) = ((C_i \times V \times 100) / m)$, где X (г/г): содержание активного в образце, в единицах г/г;

m = масса образца, где единицей является грамм (г);

C_i = концентрация активного вещества в том же растворе, единица - микрограмм на миллилитр (мкг/мл); и

V = объем раствора образца, единица - миллилитр (мл).

Данные в табл. 1 ясно показывают, как пиколинамид и изоникотинамид влияют на ТДД резорцинола в случае композиций 2 и 3. Сравнительная композиция 1 не оказывает достоверного заметного эффекта, но композиция 2, содержащая 4-гексилрезорцинол и пиколинамид, и композиция 3 содержащая 4-гексилрезорцинол и изоникотинамид, показали усиленную ТДД.

Пример 2. Эксперименты *in vitro* по ингибированию меланина с использованием пиколинамида

Эксперименты *in vitro* проводили с использованием сравнительных аналитических образцов и испытуемых образцов в соответствии с настоящим изобретением, как показано ниже. Целью этого эксперимента было выяснить степень отбеливания кожи, вызванного комбинацией ингредиентов в соответствии с настоящим изобретением.

Все образцы анализировали, чтобы определить степень их способности приводить к осветлению кожи, проверяя жизнеспособность клеток и анализируя содержание меланина.

Установка культур включала следующие этапы:

(i) Высевали 5×10^4 HeMnDP на лунку (одиночные лунки/обработка) в 24-луночных планшетах Nunc в день 0, чтобы установить систему монокультуры меланоцитов.

(ii) Объем среды на лунку ограничивался 1 мл среды для выращивания меланоцитов (MGM).

(iii) Через 24 ч снова добавляли свежие среды, содержащие активные вещества. На этом этапе также использовали 1 мл MGM.

(iv) Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C в CO₂ инкубаторе.

(v) В конце планшеты направляли на анализ кальцеина, как описано ниже, с последующей оценкой содержания меланина.

Анализ жизнеспособности Кальцеин-АМ

(i) Отработанную среду удаляли из каждой лунки 24-луночного планшета и промывали один раз 400 мкл 1xPBS-Ca-Mg (см. приготовление ниже), включая лунки без клеток (контрольные лунки).

(ii) Готовили 1 мкМ Кальцеина-АМ (исходного рабочего раствора) в 1xPBS-Ca-Mg из 1 мМ исходного раствора (например, 10 мкл 1 мМ исходного раствора кальцеина в 100% ДМСО в 10 мл 1xPBS-Ca-Mg). В каждую лунку добавляли около 400 мкл рабочего раствора Кальцеина-АМ, включая контрольные клетки.

(iii) Планшеты покрывали алюминиевой фольгой и инкубировали в течение 30 мин в CO₂ инкубаторе.

(iv) Тем временем измеряли флуоресценцию (возбуждение при 490 нм и эмиссию при 520 нм) с использованием прибора TECAN® после 30 мин инкубации с красителем.

(v) После регистрации показаний планшетов буфер, содержащий кальцеин, удаляли и затем проводили анализ содержимого меланина.

Получение PBS-Ca-Mg

20X исходные буферы PBS-Ca-Mg (на 1 литр раствора)

Раствор А:

| | |
|---|---------|
| 348 мМ Na ₂ HPO ₄ (безводный) | 49,4 г |
| 70 мМ NaH ₂ PO ₄ (дигидрат) | 10,92 г |

Раствор В:

| | |
|---------------------------------------|---------|
| 18 мМ CaCl ₂ | 2,6 г |
| 70 мМ KCl | 5,22 г |
| 18 мМ MgCl ₂ (гексагидрат) | 3,66 г |
| 2740 мМ NaCl | 160,3 г |

50 мл каждого из растворов А и В готовили в автоклавированной дистиллированной воде и хранили при комнатной температуре.

Брали 5 мл каждого из растворов А и В и добавляли к ним 90 мл воды для приготовления рабочего раствора, который фильтровали перед использованием.

Получение 1 мМ исходного раствора Кальцеина-АМ

(i) 500 мкл 100% ДМСО добавляли к 1 мг кальцеина АМ (Fluka/Sigma Aldrich, CAS № 148504-34-1).

(ii) Ингредиенты смешивали, и добавляли еще 500 мкл 100% ДМСО.

(iii) Смесь дополнительно тщательно перемешивали, обирали аликвоту 20 мкл, которую покрывали алюминиевой фольгой и хранили при 20°C.

Анализ содержания меланина

Получение реагента МСА (10% ДМСО в 1 н NaOH)

Таблица 2

| Объем МСА реагента/ мл | Объем ДМСО (на 100% основе)/мл | Объем 10 н NaOH/мл | Объем воды/мл |
|------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------|
| 10 | 1 | 1 | 8 |

(i) После регистрации показаний для Кальцеина-АМ буфер, содержащий Кальцеин-АМ, был удален из всех лунок.

(ii) После этого в каждую лунку добавляли 150 мкл реагента МСА.

(iii) Планшеты инкубировали в течение 1 ч при 60°C с осторожным встряхиванием.

(iv) 120 мкл раствора переносили из каждой лунки в 384-луночный планшет.

(v) Измерение поглощения проводили при 405 нм.

(vi) Для нецитотоксических концентраций (на основе отсечения Кальцеина $\pm 15\%$ от контроля) рассчитывали средний показатель МСА и регистрировали как МСА, в виде процента от контрольного образца. Затем для каждого случая рассчитывали % ингибирования.

Более высокие значения % ингибирования указывают на потенциал активного ингредиента в качестве агента, отбеливающего кожу.

Таблица 3

| Образцы | Обработка | Ингибирование синтеза меланина | Стандартное отклонение |
|---------|--|--------------------------------|------------------------|
| Прим. А | Без обработки | 0 | - НП- |
| Прим. В | 4-гексилрезорцинол 0,192 мкг | 3 | 0,02 |
| Прим. С | 4-гексилрезорцинол 1,92 мкг | 31 | 0,008 |
| Прим. D | Пикוליnamид 122 мкг | 1 | 0,01 |
| Прим. E | Пикוליnamид 1220 мкг | 27 | 0,02 |
| Прим. 1 | 4-гексилрезорцинол 0,192 мкг + пикוליnamид 122 мкг | 13 | 0,029 |
| Прим. 2 | 4-гексилрезорцинол 0,192 мкг + пикOLInamид 1220 мкг | 34 | 0,02 |
| Прим.3 | 4-гексилрезорцинол 1,92 мкг + пикOLInamид 122 мкг | 42 | 0,03 |
| Прим. 4 | 4-гексилрезорцинол 1,92 мкг + пикOLInamид 1220 мкг | 48 | 0,007 |

Данные в табл. 3 показывают, что образцы, имитирующие условия композиций в соответствии с изобретением (пример 1, 2, 3 4), вызывали значительно большее ингибирование синтеза меланина по сравнению с контролем (А, В, С, D и E).

Пример 3: Эксперименты *in vitro* по ингибированию меланина с использованием изоникотинамида.

Тесты из примера 2 повторяли с изоникотинамидом вместо пикOLInamида.

Информация приведена в табл. 4.

Таблица 4

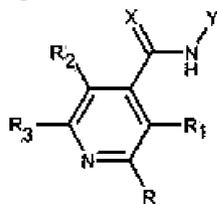
| Образцы | Обработка | Ингибирование синтеза меланина | СКО |
|---------|---|--------------------------------|-------|
| Прим. F | Без обработки | 0 | |
| Прим. G | 4-гексилрезорцинол 0,192 мкг | 3 | 0,02 |
| Прим. H | 4-гексилрезорцинол 1,92 мкг | 31 | 0,008 |
| Прим. I | Изоникотинамид 122 мкг | -16 | 0,01 |
| Прим. J | Изоникотинамид 1220 мкг | 10 | 0,02 |
| Прим. 5 | 4-гексилрезорцинол 0,192 мкг + изоникотинамид 122 мкг | 8 | 0,1 |
| Прим. 6 | 4-гексилрезорцинол 0,192 мкг + изоникотинамид 1220 мкг | 21 | 0,02 |
| Прим. 7 | 4-гексилрезорцинол 1,92 мкг + изоникотинамид 122 мкг | 41 | 0,05 |
| Прим. 8 | 4-гексилрезорцинол 1,92 мкг + изоникотинамид 1220 мкг | 52 | 0,04 |

Данные в табл. 4 также показывают, что образцы, имитирующие условия композиций в соответствии с изобретением (пример 5, 6, 7 и 8), приводили к значительно большему ингибированию синтеза меланина, по сравнению с соответствующими контрольными образцами.

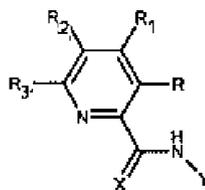
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Косметическая композиция, содержащая:

(i) по меньшей мере одно пиридиновое соединение формулы I или II:



Формула I



Формула II

где в указанной формуле I и в указанной формуле II X представляет собой S или O; R, R₁, R₂, R₃ представляют собой -H; Y представляет собой -H;

(ii) C₂-C₆-алкилзамещенный резорцинол; и

(iii) дерматологически приемлемую основу, в которой указанный резорцинол имеет алкильное замещение в 4-положении или в 6-положении, или и в 4-, и в 6-положениях бензольного кольца.

2. Композиция по п.1, в которой количество указанного пиридинового соединения формулы I или II составляет от 0,05 до 8 мас.% от массы композиции.

3. Композиция по любому из предшествующих пп.1 или 2, в которой количество указанного алкилзамещенного резорцинола составляет от 0,01 до 2 мас.% от массы композиции.

4. Косметическая композиция по любому из предшествующих пп.1-3, где пиридиновое соединение представляет собой по меньшей мере одно из изоникотинамида или пиколинамида.

5. Композиция по любому из предшествующих пп.1-4, где указанная алкильная группа представляет собой этильную, бутильную, изопропилную или гексилную группу.

6. Композиция по п.5, содержащая пиколинамид и 4-гексилрезорцинол.

7. Композиция по п.5, содержащая изоникотинамид и 4-гексилрезорцинол.

8. Композиция по п.5, содержащая изоникотинамид и 4-изопропилрезорцинол.

9. Композиция по п.5, содержащая пиколинамид и 4-изопропилрезорцинол.

10. Способ усиления трансдермальной доставки алкилзамещенного резорцинола, включающий этапы:

(i) обеспечения косметической композиции по п.1; и

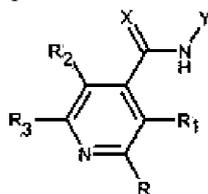
(ii) нанесения эффективного количества указанной композиции на кожу.

11. Применение пиридинового соединения формулы I или II для усиления трансдермальной доставки алкилзамещенного резорцинола.

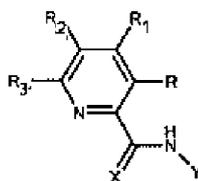
12. Применение пиридинового соединения формулы I или II для изготовления косметической композиции для усиления трансдермальной доставки алкилзамещенного резорцинола.

13. Применение композиции по любому из пп.1-9 с целью усиления трансдермальной доставки алкилзамещенного резорцинола, содержащей:

(i) по меньшей мере одно пиридиновое соединение формулы I или II:



Формула I



Формула II

где в указанной формуле I и в указанной формуле II X представляет собой S или O; R, R₁, R₂, R₃ представляют собой -H; Y представляет собой -H;

(ii) алкилзамещенный резорцинол; и

(iii) дерматологически приемлемую основу, в которой указанный резорцинол имеет алкильное замещение в 4-положении или в 6-положении, или и в 4-, и в 6-положениях бензольного кольца.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2