

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039773**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.11

(21) Номер заявки
201990975

(22) Дата подачи заявки
2017.12.18

(51) Int. Cl. *A61K 8/49* (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/23 (2006.01)
A61K 8/06 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УХОДА ЗА КОЖЕЙ НА ОСНОВЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКА ГЛУТАТИОНА, СОДЕРЖАЩИЕ НИКОТИНАМИД И АМИНОКИСЛОТЫ**

(31) PCT/CN2016/111295; 17156128.5

(32) 2016.12.21; 2017.02.14

(33) CN; EP

(43) 2019.11.29

(86) PCT/CN2017/117015

(87) WO 2018/113637 2018.06.28

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

(72) Изобретатель:
Гелакис Мариан Перейра (US),
Ми Тиньянь, Хуан Нань (CN), Ли
Цзяньмин, Харичян Биджан, Роза
Хосе Гиллермо (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) CN-A-105919827
WO-A2-2013092050
WO-A1-2004082654

(57) Предложены композиции для ухода за кожей, для местного применения, содержащие: а) предшественник глутатиона, содержащий, в расчете на массу композиции: i) от 0,001 до 2 мас.% цистина или его соли или сложного эфира; ii) от 0,01 до 5 мас.% источника глутамата; iii) от 0,01 до 5 мас.% глицина; и iv) от 0,01 до 5 мас.% никотинамида; и б) косметически приемлемый носитель в форме эмульсии воды и масла; при этом рН композиции находится в диапазоне от 3,5 до 8,5; и при этом массовое отношение никотинамида к общему содержанию аминокислот составляет от 20:1 до 50:1. Указанные композиции предназначены для стимулирования синтеза глутатиона в клетках кожи. Также предложены способы улучшения внешнего вида кожи и обеспечения равномерного цвета кожи и уменьшения пигментации, возрастных пятен и нарушений окраски кожи, включающие нанесение на кожу указанных композиций.

B1**039773****039773****B1**

Область техники

Изобретение относится к композициям для ухода за кожей, для местного применения, содержащим ингредиенты, которые увеличивают выработку глутатиона внутри клеток кожи.

Уровень техники

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). Указанное утверждение верно для всех частей тела, но оно является особенно важным для кожи, которая так 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 окраски кожи, появлением пятен или веснушек, вызванным воздействием 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 клетки, он претерпевает расщепление на составляющие его 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 клетке строго регулируемым образом. Количество глутатиона в клетках в значительной степени зависит от наличия 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 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. 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 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.

Настоящее изобретение частично основано на неожиданно обнаруженном факте, что комбинация аминокислот с никотинамидом обеспечивает синергическое повышение внутриклеточных уровней глутатиона, таким образом, нейтрализуя препятствие в виде низкой растворимости цистина при нейтральном pH.

Краткое описание изобретения

В одном из вариантов реализации композиция для ухода за кожей согласно настоящему изобретению содержит:

- a) предшественник глутатиона, содержащий, в расчете на массу композиции:
 - i) от 0,001 до 2 мас.% цистина или его соли или сложного эфира;
 - ii) от 0,01 до 5 мас.% источника глутамата;
 - iii) от 0,01 до 5 мас.% глицина; и
 - iv) от 0,01 до 5 мас.% никотиамида и
 - b) косметически приемлемый носитель;
- при этом pH композиции находится в диапазоне от 3,5 до 8,5, и при этом массовое отношение никотиамида к общему содержанию аминокислот составляет от 20:1 до 50:1.

В одном из вариантов реализации косметическая композиция для местного применения для кожи представляет собой не требующую смывания композицию, в частности не требующую смывания нетвердую композицию.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ улучшения внешнего вида кожи, включающий нанесение указанной композиции для ухода за кожей на кожу.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ обеспечения равномерного цвета кожи и уменьшения пигментации, возрастных пятен и нарушений окраски кожи, включающий нанесение указанной композиции на кожу.

Композиции согласно настоящему изобретению усиливают синтез глутатиона в клетках кожи и, следовательно, их можно применять для улучшения внешнего вида кожи при возрастном старении или фотостарении в результате воздействия ультрафиолета/солнечного света или загрязнителей окружающей среды. Предпочтительным способом получения преимуществ от композиции является регулярное/хроническое местное нанесение композиции для предотвращения развития повреждения кожи, которое может быть вызвано даже обычным воздействием ультрафиолета или другими воздействиями окружающей среды, которые генерируют активные формы кислорода.

Подробное описание изобретения

Во всем описании и формуле изобретения следующие термины принимают значения, явным образом связанные с настоящим изобретением, если из контекста явным образом не 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 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.

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 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 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.

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 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 с, 20°C) в диапазоне от 1 Па·с (Pas) до 500 Па·с, предпочтительно от 2 до 100 Па·с, более предпочтительно от 3 до 50 Па·с.

Термин "композиция для ухода за кожей" 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 ухода за кожей включают лосьоны для кожи, кремы, гели, лосьоны, маски для лица, стики, шампуни, кондиционеры, гели для душа, туалетные мыла, 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 осветления кожи, выравнивания тона кожи или общей эстетики. Неограничивающие примеры актуальных косметических композиций для кожи включают в себя лосьоны для кожи, кремы, маски для лица, гели, стики, антиперспиранты, дезодоранты, помады, основы, туши для ресниц, жидкие или гелевые средства для мытья тела, мыла, кремы для автозагара и солнцезащитные лосьоны.

Композиция для ухода за кожей в соответствии с настоящей технологией предпочтительно представляет собой не требующую смывания нетвердую косметическую композицию для кожи, поскольку такие композиции являются наиболее сложными с точки зрения включения цистина из-за его низкой растворимости.

Предшественник глутатиона ("GSH")

Предшественник GSH согласно настоящему изобретению содержит аминокислоты (глутамат и цистин и, необязательно, глицин) и 4-замещенный резоникотинамидерцинол. В одном из вариантов реализации аминокислоты в предшественнике GSH представляют собой источник цистина и глутамата. В одном из вариантов реализации аминокислоты в предшественнике GSH представляют собой источник цистина и глутамата и глицин.

Аминокислоты, которые включены в композицию согласно настоящему изобретению, присутствуют в виде L-стереоизомеров, поскольку это наиболее распространенная и естественная изомерная форма, встречающаяся в природе. Поскольку строительные блоки природных белков, обнаруживаемых в коже, волосах и ногтях человека, представляют собой аминокислоты в форме L-изомера, ожидаемо, что L-стереоизомерные аминокислоты, содержащиеся в продуктах для ухода за кожей согласно настоящему изобретению, могут в большей степени взаимодействовать с этими белками, то есть по своей природе они более биосовместимы по сравнению с D-стереоизомерной формой. Кроме того, коммерческое производство и поставка L-стереоизомерных аминокислот значительно больше по сравнению с D-стереоизомерной формой. Наконец, L-стереоизомеры аминокислот более рентабельно производить, они являются более устойчивыми, более безопасными для окружающей среды и доступны по более низкой цене по сравнению с D-стереоизомерами аминокислот.

Любая из аминокислот, включенных в настоящее изобретение, может быть представлена в форме соли, сложного эфира или его соли, и термин "цистин", "источник глутамата" и "глицин", используемые в настоящем описании, также охватывает соли, сложные эфиры и соли таких сложных эфиров. Соль, сложный эфир и соль такого сложного эфира конкретно не ограничены, при условии, что они подходят для местного применения. Например, можно упомянуть соли, образованные с неорганической кислотой или органической кислотой, или анионными поверхностно-активными веществами. В качестве неорганической кислоты можно упомянуть, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное, а в качестве органической кислоты C_1 - C_{18} линейную, разветвленную или циклическую, насыщенную или ненасыщенную, незамещенную или замещенную с гетероатомами, например, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, молочную кислоту, винную кислоту, щавелевую кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, малоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, 12-гидроксистеариновую кислоту, рицинолевою кислоту и тому подобное.

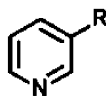
В качестве соли, образованной с основанием, можно упомянуть, например, соли щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия и тому подобное, соли щелочно-земельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и тому подобное, и другие.

В качестве соли, образованной с основанием, можно упомянуть, например, соли щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия и тому подобное, соли щелочно-земельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и тому подобное, и другие.

Сложные эфиры аминокислот обычно представляют собой сложные эфиры C_1 - C_8 или их соли, или в альтернативном варианте сложные эфиры C_1 - C_5 , или в альтернативном варианте сложные эфиры C_1 - C_3 . Такие сложные эфиры могут быть прямыми или разветвленными, или циклическими. Сложные эфиры цистина являются особенно подходящими из-за их повышенной растворимости по сравнению с цистином. Метилловые и этиловые эфиры цистина или их солей являются наиболее предпочтительными вследствие их эффективности для усиления выработки глутатиона и обеспечения антиоксидантной активности. Когда применяют соли сложных эфиров, подходят те же соли, что перечислены выше.

Источник глутамата может присутствовать в форме его функциональных эквивалентов - можно применять глутамин, глутаминовую кислоту и/или пироглутаминовую кислоту и/или их соли. Пироглутаминовая кислота (и/или ее соли) является предпочтительной, поскольку она более стабильна, чем глутамин или глутаминовая кислота. В одном из вариантов реализации аминокислоты в предшественнике GSH представляют собой цистин и пироглутаминовую кислоту (и/или их соли). В одном из вариантов реализации аминокислоты в предшественнике GSH представляют собой цистин и пироглутаминовую кислоту и глицин (и/или их соли или их сложные эфиры).

Никотинамид является компонентом предшественника GSH, включенного в настоящее изобретение. Никотинамид, применяемый в настоящем изобретении, описан формулой I:



Формула I,

где R представляет собой $-CONH_2$.

Соединения никотинамида, применяемые в настоящем изобретении, могут образовывать соли, комплексы, гидраты и сольваты. Подходящие соли выбраны из: фторида, хлорида, бромида, йодида, ацетата, аскорбата, бензоата, карбоната, цитрата, карбамата, формиата, глюконата, лактата, карбоксилата жирной

кислоты, дикарбоксилата жирной кислоты, оксалата, метилбромида, метилсульфата, нитрата, фосфата, дифосфата, сукцината, сульфата или трифторацетата.

Было обнаружено, что благодаря включению аминокислот и никотинамида, как описано в настоящем изобретении, выработка глутатиона синергически увеличивается, и, таким образом, преодолевается недостаток, связанный с ограниченной растворимостью цистина.

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

Количества

В одном из вариантов реализации глицин содержится в количестве от 0,001 до 2% или альтернативно от 0,005 до 1%, или от 0,008 до 0,5%, или альтернативно от 0,008 до 0,4%. В одном из вариантов реализации источник глутамата (предпочтительно пироглутамат) содержится в количестве от 0,01 до 10% или, альтернативно, от 0,01 до 5%, или от 0,05 до 1%, или, альтернативно, от 0,05 до 0,5%. В одном из вариантов реализации источник глицина содержится в количестве от 0,01 до 10% или, альтернативно, от 0,01 до 5%, или от 0,05 до 1%, или, альтернативно, от 0,05 до 0,5%. В одном из вариантов реализации никотинамид содержится в количестве от 0,05 до 10% или, альтернативно, от 0,1 до 8% или от 0,2 до 5%.

Количество никотинамида является значительно преобладающим по сравнению с общим количеством аминокислот в композиции. В одном из вариантов реализации массовое отношение никотинамида к общей массе аминокислот составляет от 20:1 до 50:1. В одном из вариантов реализации массовое отношение составляет от 25:1 до 45:1.

Носитель

Композиции согласно настоящему изобретению также содержат косметически приемлемый носитель. Количество носителя может составлять от 1 до 99,9%, предпочтительно от 70 до 95%, оптимально от 80 до 90%. В число подходящих для применения носителей входят вода, смягчающие средства, жирные кислоты, жирные спирты, загустители и их комбинации. Носитель может быть водным, безводным или эмульсией. Предпочтительно композиции являются водными, в частности водными и масляными эмульсиями типа "вода-в-масле" или "масло-в-воде", или множественными эмульсиями типа "вода-в-масле-в-воде" или "масло-в-воде-в-масле". В случаях, когда используют воду, ее содержание может составлять от 5 до 95%, предпочтительно от примерно 20 до примерно 70%, оптимально от 35 до 60%, в расчете на массу композиции.

Смягчающие материалы могут служить косметически приемлемыми носителями. Они могут быть представлены в форме силиконовых масел, природных или синтетических сложных эфиров, углеводов, спиртов и жирных кислот. Количество смягчающих средств может составлять от 0,1 до 95%, предпочтительно от 1 до 50%, в расчете на массу композиции.

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. 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 5×10^{-6} до $0,1 \text{ м}^2/\text{с}$ при 25°C . К числу предпочтительных нелетучих смягчающих средств, применяемых в композициях согласно настоящему изобретению, относятся полидиметилсилоксаны, имеющие вязкость от 1×10^{-5} до примерно $4 \times 10^{-4} \text{ м}^2/\text{с}$ при 25°C .

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

Эфирные смягчающие средства включают:

а) алкиловые эфиры насыщенных жирных кислот, имеющие от 10 до 24 атомов углерода. Примеры таких веществ включают бегенилнеопентаноат, изононилизонаноат, изопропилмиристат и октилстеарат;

б) эфиры алкоксикислот (ether-esters), такие как сложные эфиры жирных кислот и этоксилированных насыщенных жирных спиртов;

с) сложные эфиры многоатомных спиртов, сложные эфиры этиленгликоля и моно- и дижирных кислот, сложные эфиры диэтиленгликоля и моно- и ди-жирных кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля (200-6000) и моно- и дижирных 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, 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_1 - C_{30} спиртов и пентаэритрита, триметилпропана и неопентилгликоля;

д) 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 поликоттонсат сахарозы.

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 комбинации. Смягчающие вещества животного происхождения представлены ланолиновым маслом и производными ланолина. Содержание натуральных сложных эфиров может составлять от 0,1 до 20% от массы композиций.

Углеводороды, которые являются подходящими косметически приемлемыми носителями, включают вазелин, минеральное масло, C_{11} - C_{13} изопарафины, полибутены и, в частности, изогексадекан, коммерчески доступный в виде Permethyl 101A от Presperse Inc.

Жирные кислоты, имеющие от 10 до 30 атомов углерода, также могут подойти в качестве косметически приемлемых носителей. Примерами этой категории являются пеларгоновая, лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, изостеариновая, олеиновая, линолевая, линоленовая, гидроксистеариновая и бегеновая кислоты и их смеси.

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, миристиловый спирт, олеиловый спирт и цетиловый спирт и их смеси.

Загустители или модификаторы реологии можно применять в качестве части косметически приемлемого носителя композиций согласно настоящему изобретению. Типичные загустители включают сшитые акрилаты (например, Carbopol 982®), гидрофобномодифицированные акрилаты (например, Carbopol 1382®), полиакриламиды (например, Sepigel 305®), полимеры и сополимеры акрилоилметилпропансульфокислоты/ее солей (например, Aristoflex HMB® и AVC®), производные целлюлозы и натуральные камеди. В число подходящих производных целлюлозы входят карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметоцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза и гидроксиметилцеллюлоза. Природные смолы, подходящие для настоящего изобретения, включают гуар, ксантан, склеродий, каррагинан, пектин и комбинации этих смол. Неорганические вещества также можно применять в качестве загустителей, особенно глины, такие как бентониты и гекториты, коллоидные кремнеземы, тальк, карбонат кальция и силикаты, такие как силикат магния и алюминия (Veegum®). Содержание загустителя может составлять от 0,0001 до 10%, обычно от 0,001 до 1% или от 0,01 до 0,5%.

Предпочтительными являются смягчающие средства, которые можно применять (особенно это касается продуктов, предназначенных для нанесения на лицо) для улучшения органолептических свойств, и они выбраны из группы, состоящей из бутилового эфира полипропиленгликоля-14, также известного как Tegosoft PBE, или стеарилового эфира PPG15 (полипропиленгликоля-15), такого как Tegosoft E, других масел, таких как сложные эфиры, в частности изопропилмиристат, изопропилпальмитат. Другие масла могут включать касторовые масла и их производные.

В качестве косметически приемлемых носителей можно применять влагоудерживающие агенты типа многоатомных спиртов. Типичные многоатомные спирты включают глицерин, полиалкиленгликоли и более предпочтительно алкиленполиолы и их производные, включая пропиленгликоль, дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль и его производные, сорбит, гидроксипропилсорбит, гексилгликоль, 1,3-бутиленгликоль, изопропиленгликоль, 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.

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 Maupro Industries, Inc (Нью-Йорк). Другие предпочтительные увлажняющие агенты включают соли гидроксипропил-три(C₁-C₃ алкил) аммония. Эти соли могут быть получены различными способами синтеза, в частности гидролизом солей хлоргидроксипропил-три(C₁-C₃ алкил) аммония. Наиболее предпочтительным представителем является хлорид 1,2-дигидроксипропилтримония, где C₁-C₃ 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.

Обычно C₁-C₃-алкильный компонент в четвертичной аммониевой группе будет представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил или гидроксипропил 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 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, толуилсульфат, ацетат, цитрат, тартрат, лактат, глюконат и бензолсульфонат.

Также другие предпочтительные увлажняющие агенты, которые можно применять, особенно в сочетании с вышеупомянутыми аммониевыми солями, включают замещенную мочевины, такую как гидроксиметилмочевина, гидроксипропилмочевина, бис(гидроксиметил)мочевина; бис(гидроксипропил)мочевина; N,N'-дигидроксиметилмочевина; N,N'-дигидроксиэтилмочевина; N,N'-дигидроксипропилмочевина; N,N,N'-тригидроксиэтилмочевина; тетра(гидроксиметил)мочевина; тетра(гидроксипропил)мочевина; N-метил-N'-гидроксипропилмочевина; N-этил-N'-гидроксипропилмочевина; N-гидроксипропил-N'-гидроксипропилмочевина и N,N'-диметил-N-гидроксипропилмочевина. 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 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%.

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.

pH композиции

В одном из вариантов реализации pH композиции для ухода за кожей составляет от 3,5 до 8,5. В некоторых вариантах реализации pH композиции для ухода за кожей находится между 3,5 и 8. В некоторых вариантах реализации pH композиции для ухода за кожей находится между 5 и 7,8. В некоторых вариантах реализации pH композиции для ухода за кожей находится между 5 и 7,5.

Предпочтительные необязательные ингредиенты

В некоторых вариантах реализации композиция для ухода за кожей, 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.

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, этилгексилсалицилата, 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 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 Parsol MCX™ (2-этилгексил-4-метоксициннамат)). Количество УФ-В солнцезащитного масла в композиции для ухода за кожей может составлять от 0,1 до 20 мас.%, или от 0,2 до 10 мас.%, или от 0,5 до 7 мас.% или от 2 до 6 мас.%.

Композиция для ухода за кожей может дополнительно содержать солнцезащитный крем УФ-В, ко-

торый является водорастворимым. Водорастворимый солнцезащитный крем 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 ухода за кожей по любому из вышеуказанных вариантов реализации может дополнительно включать от 0,1 до 10 мас.% УФ-А солнцезащитного масла. Солнцезащитное масло УФ-А может содержать один или более из: 4-трет-бутил-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'-метоксидибензоилметана, 2,4-диметил-4'-метоксидибензоилметана, 2,6-диметил-4-трет-бутил-4'-метоксидибензоилметана, диэтиламиногидроксидибензоилгексилбензоата, экамсула или метилантранилата. Количество УФ-А солнцезащитного масла в композиции для ухода за кожей может составлять от 0,5 до 7 мас.% или от 1 до 5 мас.%.

Дополнительные подходящие солнцезащитные масла, пригодные для применения в композиции для ухода за кожей, включают масла, коммерчески доступные в корпорации BASF: Uvinul T-150 (этилгексилтриазол; солнцезащитное масло УФ-В), Uvinul A Plus (диэтиламиногидроксидибензоилгексилбензоат; солнцезащитное масло УФ-А), Tinosorb S (бис-этилгексилоксифенол метоксифенилтриазин; солнцезащитное масло УФ-А и УФ-В), Tinosorb M (метиленбисбензотриазолилтетраметилбутилфенол; солнцезащитное масло УФ-А и УФ-В). Состав композиций для ухода за кожей 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 неорганический солнцезащитный крем. Примеры неорганических солнцезащитных средств, подходящих для применения в композиции для ухода за кожей согласно 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%.

Композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит осветляющее кожу соединение в дополнение к никотинамиду, включенному в настоящее изобретение, для достижения оптимальных характеристик осветления кожи при оптимальной стоимости. Примерами веществ являются экстракт плаценты, молочная кислота, резорцинолы (4-замещенные, 2,5-дизамещенные, 4,5-дизамещенные и 4,6-дизамещенные, в частности 4-гексил, 4-метил, 4-бутил, 4-изопропил, фенилэтилрезорцинолы), арбутин, койевая кислота, феруловая кислота, гидрохинон, производные резорцина, включая дизамещенные резорцинолы и их комбинации. В одном из вариантов реализации такое осветляющее кожу соединение представляет собой ингибитор тирозиназы, наиболее предпочтительно соединение, выбранное из группы, состоящей из койевой кислоты, гидрохинона и 4-замещенных резорцинолов. Кроме того, дикарбоновые кислоты, представленные формулой $\text{HOOC}-(\text{C}_x\text{H}_y)-\text{COOH}$, где $x =$ от 4 до 20 и $y =$ от 6 до 40, такие как азелаиновая кислота, себаиновая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, октадецендиовая кислота (например, Arlatone DC) или их соли или их смеси, наиболее предпочтительно фумаровая кислота или ее соль, особенно динатриевая соль. Было 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% от массы композиции. Предпочтительно, чтобы в качестве осветляющего кожу совместно действующего активного вещества согласно настоящему изобретению был применен 4-алкил-резорцинол и/или 12-гидроксистеариновая кислота.

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, 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_2 - C_{22} -алкиловые эфиры ретинола, включая ретинилпальмитат, ретинилацетат, ретинилпропионат), ретиналь и/или ретиноевую кислоту (включая полностью транс-ретиноевую кислоту и/или 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 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-)], 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 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 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 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 могут быть необязательно включены в композиции согласно данному изобретению. Иллюстративными примерами являются гранат, белая береза (*Betula Alba*), зеленый чай, ромашка, солодка и комбинации этих экстрактов. 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 могут быть включены такие материалы как ресвератрол, альфа-липоевая кислота, эллаговая кислота, кинетин, ретинокситриметилсилан (доступный от Clariant Corp. под торговой маркой Silcare 1M-75), дегидроэпиандростерон (DHEA) и их комбинации. Церамиды (включая церамид 1, церамид 3, церамид 3В, церамид 6 и церамид 7) и псевдоцерамиды также можно применять для многих композиций согласно настоящему изобретению, однако указанные материалы также могут быть исключены. Количество этих материалов может составлять от 0,000001 до 10%, предпочтительно от 0,0001 до 1%.

Композиция для ухода за кожей 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 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 на рынке, как например, линейка продуктов Sylvaclear™ от Arizona Chemical Company, а также линейка продуктов LLC и OleoCraft™ от Croda International PLC. Пленкообразующие полимеры также включают, но не ограничиваются ими, полиэфир-5 по номенклатуре INCI (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 содержать комбинации любых двух или более полимеров, указанных выше. Количество пленкообразующего полимера в композиции для ухода за кожей может составлять от 0,1 до 8 мас. %.

Желательно консерванты включают в состав композиции согласно настоящему изобретению для защиты от роста потенциально вредных микроорганизмов. Подходящими традиционными консервантами для композиций согласно данному изобретению являются алкиловые эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты. Другие консерванты, которые стали применять в последнее время, включают производные гдантоина, соли пропионата и различные четвертичные аммониевые соединения. Косметологи знакомы с соответствующими консервантами и регулярно выбирают их, чтобы выполнить тест на консервирующую способность и обеспечить стабильность продукта. Особенно предпочтительными консервантами являются йодопренилбутилкарбамат, феноксиэтанол, каприлилгликоль, C₁₋₆ парабы (особенно метилпарабен и/или пропилпарабен), имидазолидинилмочевина, дегидроацетат натрия и бензиловый спирт. Консерванты следует выбирать с учетом применения композиции и возможных 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 ухода за кожей, 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.

В некоторых вариантах композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению включают витамины. Примерами витаминов являются витамин А (ретинол), витамин В2, витамин В3 (ниацин), 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 токоферил-ацетат, токоферилпальмитат и токофериллинолеат. Также можно применять DL-пантенол и его производные. В некоторых вариантах реализации производное витамина В3 представляет собой никотинамида рибозид. В некоторых вариантах реализации производное витамина В6 представляет собой пиридоксин пальмитат. Также можно применять флавоноиды, в частности глюкозилгесперидин, рутин, 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%, 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 ухода за кожей согласно настоящему изобретению содержат фермент, такой как, например, оксидазы, протеазы, липазы и их комбинации. В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению содержат супероксиддисмутазу, коммерчески доступную как Biocell SOD от Brooks Company, США.

В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению содержат промоторы десквамации. В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей 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 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 C₁-C₃₀ алкильных или арильных сложных эфиров и лактонов, образующихся при удалении воды с образованием циклических или линейных лактоновых структур. Характерные кислоты включают гликолевую, молочную, яблочную и винную кислоты. В некоторых 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.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный компонент может присутствовать 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, 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, 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 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 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, сенсибилизаторы кожи, успокаивающие агенты для кожи и средства для заживления кожи.

Форма композиции

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно являются нетвердыми. Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой не требующие смывания композиции. Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой не требующие смывания композиции, предназначенные для оставления на коже. Эти не требующие смывания композиции следует отличать от композиций, которые наносят на кожу и впоследствии удаляют либо путем мытья, полоскания, протирания или тому подобного, либо после, либо во время нанесения продукта. Поверхностно-активные вещества, обычно применяемые для смываемых композиций, имеют фи-

зико-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 10%, более предпочтительно, менее 8%, наиболее предпочтительно, не более 5%, оптимально, не более 3%.

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 мас.% в расчете на массу композиции, альтернативно от 0,01 до 4 мас.% в расчете на массу композиции, альтернативно от 0,01 до 3 мас.% в расчете на массу композиции, альтернативно от 0,01 до 2 мас.% 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 композициях для ухода за кожей составляет не более 10%, альтернативно менее 8%, альтернативно не более 5%.

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

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 дижирных 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 алкилполиглицеридов, сахаридных жирных амидов (например, метилглюконамидов) и оксидов триалкиламинов.

Амфотерные поверхностно-активные вещества, подходящие для композиций для ухода за кожей в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения, включают кокоамидопропилбетаин, C_{12} - C_{20} триалкилбетаины, лауроамфоацетат натрия и лауродиамфоацетат натрия.

Анионные поверхностно-активные вещества, подходящие для композиций для ухода за кожей в соответствии с некоторыми вариантами 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.

Композиции согласно настоящему изобретению обычно находятся в форме эмульсий типа "масло-в-воде" или "вода-в-масле". В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей представляют собой быстро впитывающиеся кремы и кремы или лосьоны на основе эмульсии "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 получают с применением стеариновой кислоты, которая по существу (обычно приблизительно от 90 до 95%) представляет собой смесь стеариновой кислоты и пальмитиновой кислоты. Типичная стеариновая кислота (hysteric acid) содержит примерно 52-55% пальмитиновой кислоты и 45-48% стеариновой кислоты (hysteric acid) от всей пальмитин-стеариновой смеси. Таким образом, включение стеариновой кислоты и ее мыла для получения быстро впитывающейся 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.

В одном из вариантов реализации композиция для ухода за кожей приготовлена в виде водно-масляной эмульсии с цистином, по существу солюбилизированным в водной фазе. В одном из вариантов реализации композиция для ухода за кожей приготовлена в виде эмульсии вода-в-масле с цистином в водных каплях, причем по меньшей мере 90% капель имеют диаметр в диапазоне от 100 нм до 20 мкм или альтернативно от 200 нм до 20 или до 10 мкм.

В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию предшественника GSH, композиция для ухода за кожей приготовлена в виде маски для лица. В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию предшественника GSH, композиция для ухода за кожей приготовлена в виде маски для лица в соответствии с составами, описанными в патенте США № 5139771. В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию предшественника GSH, композиция для ухода за кожей приготовлена в виде маски для лица в соответствии с составами, описанными в патенте США №

4933177. В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию предшественника GSH, композиция для ухода за кожей приготовлена в виде маски для лица в соответствии с составами, описанными в патенте США № 6001367.

В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию предшественника GSH, композиция для ухода за кожей приготовлена в виде шампуня. В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению приготовлены в виде дезодоранта. В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию предшественника GSH, композиция для ухода за кожей приготовлена в виде дезодоранта в соответствии с составами, описанными в патенте США № 7282471. В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению приготовлены в виде антиперспиранта. В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию предшественника GSH, композиция для ухода за кожей приготовлена в виде антиперспиранта в соответствии с составами, описанными в патенте США № 7282471.

В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению приготовлены как одноразовая влажная салфетка для ухода за кожей. В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию предшественника GSH, композиция для ухода за кожей приготовлена в виде одноразовой влажной салфетки для ухода за кожей в соответствии с составами, описанными в патенте США № 7282471.

В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению приготовлены в виде бруска мыла. В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию предшественника GSH, композиция для ухода за кожей приготовлена в виде бруска мыла в соответствии с составами, описанными в патенте США № 7282471.

Способы получения композиций по уходу за кожей

В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению можно получать посредством:

- a) смешивания всех водорастворимых ингредиентов, включая консерванты, загущающий полимер, необязательно глицерин и воду;
- b) нагревания смеси до температуры 70-90°C;
- c) смешивания всех растворимых в масле ингредиентов и соединения формулы (1) до температуры 70-90°C;
- d) добавления смешанных растворимых в масле ингредиентов к нагретой смеси растворимых в воде ингредиентов и перемешивания путем турбулизации, поддерживая смесь при температуре 70-90°C; и
- e) охлаждения смеси до комнатной температуры не прекращая перемешивание.

В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению получают путем создания эмульсии:

- a) растворение требуемого количества цистина в водном растворе с высоким pH (от 9 до 14 или от 9 до 12),
- b) получение макроэмульсии этого раствора в масле с эмульгатором, затем
- c) добавление, при перемешивании, кислого водного раствора с целью получения эмульсии с pH в нейтральном диапазоне, требуемом для композиции для местного применения, и, наконец,
- d) подвергание эмульсии воздействию высокой скорости сдвига, гомогенизации или сонолизу, например, с помощью гомогенизатора, такого как гомогенизатор Nano DeBee от BEE International (Массачусетс, США), или гомогенизатора Sonolator, производимого Sonic Corporation (Коннектикут, США), для получения конечной эмульсии с гомогенным нейтральным диапазоном pH, причем более 90% капель имеют диаметр в диапазоне размеров от 100 нм до 20 мкм.

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: 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 и/или натирают в кожу, используя руку или пальцы, или подходящее устройство.

Далее делается ссылка на следующие примеры, которые вместе с приведенными выше описаниями иллюстрируют некоторые варианты реализации изобретения в неограничивающих примерах.

Примеры

Экспериментальные методы

Порошки следующих аминокислот (пироглутаминовой кислоты и глицина) были приобретены в Sigma, и индивидуальные исходные растворы каждой аминокислоты были приготовлены путем растворения порошка в воде (pH 7). Все аминокислоты были L-стереоизомерами. Исходные растворы цистина

(Sigma) получали в 0,5М гидроксиде натрия (pH 12), поскольку цистин плохо растворим в нейтральных растворах. Натриевую соль пироглутаминовой кислоты (также известную как пирролидонкарбоксилат натрия (NaPCA)) поставляли в виде 50%-ного раствора в воде от Ajinomoto. Эфиры цистина, дигидробутил-L-цистинат дигидрохлорид (DTBC) и диэтил-L-цистинат дигидрохлорид (DEC) были приобретены у Bachem; дигидрохлорид диметилового эфира L-цистина (CDME) - у Sigma. Для создания смеси, которая в дальнейшем будет описана как GAP, подходящие объемы трех аминокислот (источник глутамата (т.е. NaPCA), цистин и глицин) объединяли в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (Sigma) таким образом, чтобы источник глутамата, цистин и глицин находились в массовом отношении 0,5:1:1. Конкретные концентрации, применяемые в каждом испытании, приведены ниже.

Дополнительные реагенты для испытаний: никотинамид и пиколинамид (Sigma-Aldrich) и никотиамида рибозид (Chromadex). Никотинамид и производные/родственные соединения являются растворимыми в воде.

Анализ глутатиона

Подвергшиеся старению кератиноциты человека (Cascade Biologies, в настоящее время ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) культивировали в среде EpiLife®, содержащей 60 μ M хлорида кальция и 1% добавку для роста кератиноцитов человека (оба компонента среды от ThermoFisher Scientific) в увлажненном инкубаторе с атмосферой, содержащей 5% CO₂ при 37°C. Среду обновляли каждые 2-3 дня. Затем клетки трипсинизировали при слиянии 90% и высевали с плотностью 1×10^4 на лунку в 96-луночные планшеты с белой стенкой и прозрачным дном. Через один или два дня после посева клеточную среду заменяли сбалансированным солевым раствором Хэнкса (HBSS), а кератиноциты предварительно обрабатывали GAP (или контрольным носителем - 0,12-0,240 мМ гидроксидом натрия, pH 7,5) или описанными выше дополнительными тестовыми реагентами, отдельно или в комбинации, или только эфирами L-цистина в течение 1-2 ч. Концентрации всех аминокислот, составляющих смесь GAP, применяемую в этом анализе, указаны в таблицах данных и полностью описаны в списке сокращений ниже.

После одного или двух часов предварительной обработки GAP (и дополнительными тестируемыми реагентами там, где они описаны) кератиноциты затем заражали 25 мкМ менадиона (Sigma-Aldrich), известным индуктором окислительного стресса. Через 18-20 ч клетки собирали и измеряли уровни общего глутатиона с применением коммерчески доступного набора (GSH-GSSG GLo Assay, Promega): системы на основе люминесценции предназначенной для обнаружения и количественного определения общего глутатиона в культивируемых клетках. В итоге, после обработки клеток среду удаляли и заменяли реагентом для лизиса клеток в течение 5 мин при 20-25°C. Отметим, что все оставшиеся этапы также проводили при 20-25°C. Затем в каждую лунку добавляли реагент для образования люциферазы и инкубировали в течение 30 мин. После этой стадии в каждую лунку добавляли реагент для обнаружения люциферина и планшеты инкубировали в течение 15 мин. Наконец, планшеты затем считывали на люминесценцию в планшет-ридере FlexStation 3 (Molecular Devices). Общие уровни глутатиона рассчитывали после интерполяции концентраций глутатиона по стандартной кривой. Определения в экспериментальных условиях проводили как минимум трехкратно. Статистическая значимость была рассчитана с применением 1-way ANOVA (однофакторного дисперсионного анализа). Процент защиты был рассчитан на основании рассчитанных уровней глутатиона из каждого эксперимента в соответствии со следующим уравнением:

$$\text{процент защиты} = \frac{(\text{тестируемый образец}) - (\text{контроль в виде носителя})}{\text{контроль в виде носителя}} \times 100\%$$

Анализ активных форм кислорода (АФК)

Кератиноциты человека (Promocell, Гейдельберг, Германия)

культивировали в среде для кератиноцитов EpiLife®, содержащей 60 мкМ хлорида кальция и 1% добавку для роста кератиноцитов человека (HKGS), в увлажненном инкубаторе с атмосферой, содержащей 5% CO₂ при 37°C. Среду обновляли через день.

Затем клетки трипсинизировали при слиянии 90% и высевали с плотностью $1-2 \times 10^4$ на лунку в 96-луночные планшеты с черной стенкой и прозрачным дном. На второй день после посева клеточную среду заменяли сбалансированным солевым раствором Хэнкса (HBSS) с менадионом или без него (10-25 мкМ), GAP (обычно с 49 мкМ пироглутаминовой кислоты, 60 мкМ цистина, 194 мкМ глицина), носителем для GAP (0,2 мМ NaOH, pH 7,5), описанными выше дополнительными тестовыми реагентами, комбинациями GAP с дополнительными тестовыми реагентами или только сложными эфирами L-цистеина и инкубировали в течение дополнительных 18 ч. Для обнаружения АФК реагент CellROX green (Life Tech, Thermo Fisher Scientific, Рокфорд, США) добавляли в каждую лунку до конечной концентрации 15-25 мкМ и инкубировали в течение дополнительных 2-4 ч при 37°C в увлажненном инкубаторе. Флуоресценцию АФК регистрировали с применением считывающего устройства для микропланшетов Тесап (возбуждение/эмиссия = 490/525). Относительная выработка АФК была рассчитана с нормализацией на основе контроля в виде носителя, последняя была установлена на уровне 100%. Там, где указано, процент защиты рассчитывали, по сравнению с лечением одним менадионом, используя измеренные относительные флуоресцентные единицы в соответствии со следующим уравнением:

$$\frac{(\text{контроль в виде носителя} + \text{метадион}) - (\text{тестируемый образец})}{(\text{контроль в виде носителя} + \text{метадион})} \times 100\% \\ = \% \text{ защиты}$$

Уровни АФК оценивали вместе с оценкой жизнеспособности клеток, потому что можно получить ложно-отрицательный результат для АФК, если обработка настолько токсична, что во время анализа клетки погибают (и больше нет обнаруживаемых АФК). Снижение уровней АФК имеет смысл, если клетки все еще жизнеспособны.

Анализ жизнеспособности клетки

Кератиноциты человека (Promocell, Гейдельберг, Германия) содержали в среде для кератиноцитов EpiLife®, содержащей 60 мкМ хлорида кальция и 1% добавку для роста кератиноцитов человека (HKGS). Среду обновляли через день. Затем клетки трипсинизировали при слиянии 90% и высевали с плотностью 2×10^4 на лунку в 96-луночные прозрачные планшеты для культивирования тканей. На второй день после посева клеточную среду заменяли при помощи обработок, как описано выше в разделе анализа АФК. Через 18 часов реагент набора для культивирования клеток (ССК-8) (Dojindo, Кумамото, Япония) разводили 1:10 в HBSS и инкубировали с клетками в течение 4 ч в увлажненном инкубаторе при 37°C. Оптическое поглощение при 450 нм измеряли с применением планшет-ридера Тесап Safire2. Относительную жизнеспособность рассчитывали с нормализацией на основе контрольной обработки носителем, последняя была установлена на уровне 100%.

Там, где указано, процент защиты рассчитывали, по сравнению с лечением одним менадионом с применением единиц измерения относительной абсорбции в соответствии со следующим уравнением:

$$\frac{\text{т е с т и р у е м ы й о б р а з е ц} - (\text{к о н т р о л ь в в и д е н о с и т е л я} + \text{м е т а д и о н})}{\text{к о н т р о л ь в в и д е н о с и т е л я} + \text{м е т а д и о н}} \\ = \% \text{ з а щ и т ы}$$

В примерах применены следующие сокращения:

мМ = миллимолярный
мкМ = микромолярный
мкл = микролитр
GAP = глутамат и смесь цистина и глицина
GAP 5 = 4 мкМ натриевой соли пироглутаминовой кислоты, 5 мкМ цистина, 16 мкМ глицина
GAP 10 = 8 мкМ натриевой соли пироглутаминовой кислоты, 10 мкМ цистина, 32 мкМ глицина
GAP 20 = 16 мкМ натриевой соли пироглутаминовой кислоты, 20 мкМ цистина, 64 мкМ глицина
DEC = диэтил-L-цистинат дигидрохлорид
CDME = диметилового эфира L-цистина дигидрохлорид
DTBC = ди-трет-бутил-L-цистинат дигидрохлорид

Пример 1

В примере 1 оценивали различные комбинации никотинамида (в пределах объема изобретения) или соединений, выходящих за рамки изобретения, - либо структурно сходных (пиколинамид), либо производных никотинамида (никотинамида рибозид или N-метилникотинамид) - в сочетании с аминокислотами, которые являются строительными блоками GSH, для стимулирования внутриклеточной выработки GSH или уменьшения активных форм кислорода. Полученные результаты обобщены в табл.1А и 1В. В табл.1С-1Н также была проверена эффективность различных сложных эфиров цистеина.

Таблица 1А. Синтез глутатиона

	ОБРАЗЕЦ	Среднее значение (мкМ глутатиона)	% Защиты
А	Контроль в виде носителя	2,86	
В	Контроль в виде носителя + Метадион	0,19	0
Тестируемые образцы			
С	Никотинамида рибозид (0,5 мМ) + Метадион	0,16	0

D	Никотинамид (0,5 мМ) + Метадиион	0,17	0
E	Никотинамид (5 мМ) + Метадиион	0,14	0
F	Никотинамид (10 мМ) + Метадиион	0,20	1
G	Пиколинамид (0,5 мМ) + Метадиион	0,23	2
H	Пиколинамид (5 мМ) + Метадиион	0,18	0
I	Пиколинамид (10 мМ) + Метадиион	0,16	0
J	GAP 10+ Метадиион	3,71 ¹	123 ¹
K	Никотинамида рибозид (0,5 мМ) + GAP 10+ Метадиион	3,80 ^{1,3}	126 ^{1,3}
L	Пиколинамид (0,5 мМ) + GAP 10+ Метадиион	2,94 ^{1,5}	96 ^{1,5}
M	Пиколинамид (5 мМ) + GAP 10+ Метадиион	2,11 ^{1,5}	67 ^{1,5}
N	Пиколинамид (10 мМ) + GAP 10+ Метадиион	2,84 ^{1,5}	93 ^{1,5}
Q	GAP 20+ Метадиион	6,71 ^{1,2}	228 ^{1,2}
1	Никотинамид (0,5 мМ) + GAP 10+ Метадиион	3,66 ^{1,4}	121 ^{1,4}
2	Никотинамид (5 мМ) + GAP 10+ Метадиион	4,60 ^{1,2,4}	154 ^{1,2,4}
3	Никотинамид (10 мМ) + GAP 10+ Метадиион	2,90 ^{1,4}	95 ^{1,4}

Статистически значимое улучшение

¹p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя + Метадиион";

²p < 0,05 по сравнению с "GAP10 + Метадиион";

³p < 0,05 по сравнению с "Никотинамида рибозид (в эквивалентной дозе) + Метадиион";

⁴p < 0,05 по сравнению с "Никотинамид (в эквивалентной дозе) + Метадиион";

⁵p < 0,05 по сравнению с "Пиколинамид (в эквивалентной дозе) + Метадиион".

Таблица 1В - Активные формы кислорода и жизнеспособность клеток

Образец	Продуцирование АФК (% от	% защиты	Жизнеспособность клетки (% от	% Защиты
	контрольного образца)		контрольного образца)	
A	Контроль в виде носителя	100	100	
B	Метадиион + Контроль в виде носителя	280,60	80,50	
Тестовые образцы				
C	Метадиион + GAP	190,80 ³	32,00 ³	98,70 ³
D	Метадиион + Никотинамид (10 мМ)	231,00 ³	17,70 ³	92,90 ³
1	Метадиион+GAP+ Никотинамид (10 мМ)	137,92 ^{1,2,3}	60,90 ^{1,2,3}	134,30 ^{1,2,3}
				66,79 ^{1,2,3}

Статистически значимое улучшение:

¹p < 0,05 по сравнению с "GAP";

²p < 0,05 по сравнению с "Никотинамид";

³p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя + Метадиион".

В табл.1А и 1В образцы, отмеченные буквами алфавита, выходили за рамки изобретения. Маркированные числами образцы находились в пределах объема изобретения. Образец Q в табл.1А был положительным контролем, так как в нем применяли высокую концентрацию GAP. В целом, из результатов в таблицах 1А и 1В видно, что комбинация никотинамида с аминокислотами GAP обеспечивала синергическое увеличение синтеза GSH и синергическое снижение количества активных форм кислорода по сравнению с результатами, полученными либо с никотинамидом, либо с GAP в отдельности.

Таблица 1С. Синтез глутатиона

	Образец	Среднее значение (мкМ глутатиона)	% Защиты (улучшение против «Контроль в виде носителя + Метадион»)
A	Контроль в виде носителя	2,73	
B	Контроль в виде носителя+ Метадион	0,18 ¹	0
C	DEC (40 мкМ)+ Метадион	0,54 ^{1,2}	13 ^{1,2}
D	DEC (80 мкМ)+ Метадион	2,72 ^{1,2}	93 ^{1,2}

Статистически значимое снижение:

¹p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя".

Статистически значимое улучшение:

²p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя + метадион".

Таблица 1D. Снижение количества активных форм кислорода

Образец	Ингибирование АФК (% от контроля в виде носителя)	% Защита (улучшение против «Контроль в виде носителя + метадион»)	Жизнеспособность клеток (% от контроля в виде носителя)	% Защиты (улучшение против контроль в виде носителя + метадион)
Контроль в виде носителя	100		100	
Контроль в виде носителя+ Метадион	375,5 ¹		73,7 ¹	
DEC (20 мкМ) + Метадион	232,8 ^{1,2}	38,0 ^{1,2}	109,8 ²	48,9 ²
DEC (40 мкМ) + Метадион	211,9 ^{1,2}	43,6 ^{1,2}	127,3 ^{1,2}	72,7 ^{1,2}
DEC (80 мкМ) + Метадион	233,8 ^{1,2}	37,7 ^{1,2}	131,5 ^{1,2}	78,3 ^{1,2}
DEC (160 мкМ) + Метадион	253,8 ^{1,2}	32,4 ^{1,2}	122,3 ^{1,2}	65,9 ^{1,2}

Статистически значимое различие:

¹p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя".

Статистически значимое различие:

²p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя + Метадион".

Таблица 1Е. Синтез глутатиона

	Образец	Среднее значение (мкМ глутатиона)	% Защиты (улучшение против «Контроль в виде носителя + Метадион»)
A	Контроль в виде носителя	2,73	
B	Контроль в виде носителя+ Метадион	0,18 ¹	0
C	DTBC (40 мкМ) + Метадион	0,17 ¹	0 ¹
D	DTBC (80 мкМ) + Метадион	0,19 ¹	1 ¹

Статистически значимое снижение:

¹p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя"

Статистически значимое улучшение:

²p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя + Метадион"

Таблица 1F. Снижение содержания кислородных форм. Статистически значимое различие

Образец	Ингибирование АФК (% от контроля в виде носителя)	% Защиты (улучшение против «Контроль в виде носителя + метадион»)	Жизнеспособность клеток (% от контроля в виде носителя)	% Защиты (улучшение против «Контроль в виде носителя + метадион»)
Контроль в виде носителя	100		100	
Контроль в виде носителя+ Метадион	375,5 ¹		73,7 ¹	
DTBC (20 мкМ)+ Метадион	367,0 ¹	2,2	78,1 ¹	6,0
DTBC (40 мкМ)+ Метадион	323,7 ^{1,2}	13,8 ^{1,2}	75,9 ¹	3,0
DTBC (80 мкМ)+ Метадион	268,7 ^{1,2}	28,4 ^{1,2}	73,6 ¹	-0,1
DTBC (160 мкМ)+ Метадион	221,1 ^{1,2}	41,1 ^{1,2}	104,2 ²	41,3 ²

¹p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя".

Статистически значимое различие:

²p < 0,05 по сравнению с "Контроль в виде носителя + Метадион".

Таблица 1G. Синтез глутатиона

	Образец	Среднее значение (мкМ глутатиона)	% Защиты (улучшение против «Контроль в виде носителя + Метадион»)
A	Контроль в виде носителя	2,96	
B	Контроль в виде носителя+ Метадион	0,18 ¹	0
C	CDME (80 мкМ)+ Метадион	1,09 ^{1,2}	31 ^{1,2}

Статистически значимое снижение:

¹p < 0,05 по сравнению с контролем в виде носителя.

Статистически значимое улучшение:

²p < 0,05 по сравнению с контролем в виде носителя + Метадион.

Таблица 1H. Восстановление соединений кислорода

Образец	Ингибирование АФК (% от контроля в виде носителя)	% Защиты (улучшение относительно «контроль в виде носителя + метадион»)	Жизнеспособность клеток (% от контроля в виде носителя)	% Защиты (улучшение относительно «контроль в виде носителя + метадион»)
Контроль в виде носителя	100		100	
Контроль в виде носителя+ Метадион	131,8 ¹		69,8 ¹	
CDME (20 мкМ) + Метадион	107,8 ²	18,2 ²	90,9 ^{1,2}	30,2 ^{1,2}
CDME (40 мкМ) + Метадион	111,3 ^{1,2}	15,5 ^{1,2}	93,1 ^{1,2}	33,4 ^{1,2}
CDME (80 мкМ) + Метадион	114,3 ^{1,2}	13,3 ^{1,2}	87,0 ^{1,2}	24,6 ^{1,2}
CDME (160 мкМ) + Метадион	97,9 ²	25,7 ²	105,9 ^{1,2}	51,7 ^{1,2}

Статистически значимое различие:

¹p < 0,05 по сравнению с "контроль в виде носителя".

Статистически значимое различие:

²p < 0,05 по сравнению с "контроль в виде носителя + Метадион".

Пример 2.

В примере 2 оценивали различные комбинации никотинамида и аминокислот, образующих строительные блоки GSH, для стимулирования внутриклеточного GSH. Полученные результаты обобщены в табл.2А.

Таблица 2А. Синтез глутатиона

	Образец	Среднее значение	% Защиты
A	Контроль в виде носителя	1,75	
B	Контроль в виде носителя + Метадион	0,07 ¹	0 ¹
Тестируемые образцы			
C	GAP 10 + Метадион	1,34 ^{1,2}	72 ^{1,2}
D	GAP 20 + Метадион	4,61 ^{2,3}	259 ^{2,3}
E	Никотинамид (5мкМ) + Метадион	0,13 ¹	3 ¹
F	Никотинамид (5мкМ)+NaPCA+ цистин+ Метадион	0,77 ^{1,2}	40 ^{1,2}
G	Никотинамид (5мкМ)+глицин + цистин+ Метадион	0,94 ^{1,2}	49 ^{1,2}
H	Никотинамид (5мкМ) + цистин + Метадион	0,44 ^{1,2}	21 ^{1,2}
1	Никотинамид (5мкМ) + GAP 10 (NaPCA+глицин+цистин)+ Метадион	1,66 ^{2,3}	91 ^{2,3}

Статистически значимое снижение:

¹p < 0,05 по сравнению с "Никотинамид + GAP10 +Метадион".

Статистически значимое улучшение:

²p < 0,05 по сравнению с "Никотинамид +Метадион";

³p < 0,05 по сравнению с "GAP10 +Метадион".

Образцы от А до Н выходили за рамки изобретения. Образец D был положительным контролем, поскольку в нем применяли высокую концентрацию GAP. Из результатов видно, что только комбинация никотинамида со всеми 3 аминокислотами (образец 1 в рамках настоящего изобретения) обеспечивала синергическое увеличение синтеза GSH по сравнению с синтезом GSH, достигаемым либо с никотинамидом, либо с GAP в отдельности. Образец 1 достиг результата наравне с положительным контролем (образец D), но при более низкой концентрации GAP и, следовательно, при более низкой концентрации цистина, что уравнивает проблему необходимости растворения относительно высоких количеств цистина.

Пример 3.

Составы для ухода за кожей согласно настоящему изобретению проиллюстрированы в таблицах ниже. Все цифры в таблицах представляют массовые проценты 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 акрилоилдиметил- таурат аммония / VP	0-1		0,03-1		0,01-1

Стирол/акрилатный сополимер	0-1		0,01-1		
Ксантановая камедь	0-1				0,01-1
EDTA	0,01-0,01	0,01-0,01	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	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Краситель/пигмент	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5
Триэтаноламин/гидроксид натрия/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			
Каприевый/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		
PEG100 стеарат	0-5			0,01-2	0,01-5
Цетилфосфат калия	0-5			0,01-2	
Твин20	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			
Бутил-метоксидибензоилметан	0-3	0,01-3		0,01-3	0,01-3
Энсулизол	0-4				0,01-4
Октиноксат	0-7.5				
Октилсалицилат	0-5			0,01-5	0,01-5
Октокрилен	0-10			0,01-10	0,01-10
Гомосалицилат	0-10			0,01-10	
Диметикон	0-10	0,01-10	0,01-10		
Циклометикон	0-15		0,01-15		
Ароматизатор	0-2	0-2	0-2	0-2	0-2
Глутамин / NaPCA	0,01-10	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	0,01-10
Цистин	0,001-2	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	0,01-5

Таблица II. Лосьоны и кремы местного применения типа "вода-в-масле"

	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
Гекторит дистеардимония	0,01-1	0,01-1		
EDTA	0,01-0,01	0,01-1	0,01-1	0,01-1
Консервант	0,02-2	0,02-2	0,02-2	0,02-2
TiO ₂	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			
Каприевый/каприловый 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-PEG/PPG-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
Энсулизол	0-4		0,01-4	
Октиноксат	0-7,5			
Октилсалицилат	0-5		0,01-5	0,01-5
Октокрилен	0-10		0,01-10	0,01-10
Гомосалицилат	0-10			0,01-10
Диметикон	0-10		0,01-10	0,01-10
Циклометикон	0-40	0,01-40		0,01-10
Каприли метикон	0-10	0,01-10		0,01-10
Диметикон кросс-полимер	0-90	0,01-90	0,01-90	
C30-C45 алкилцетеарилдиметикон кросс-полимер				0,01-90
Гликолевая кислота	0-10	0,01-10		
KCl	0-5	0,01-5	0,01-5	0,01-5
Ароматизатор	0-2	0-2	0-2	0-2
Глутамин / NaPCA	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

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 ₂	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Краситель/пигмент	0-5	0,01-5	0,01-5	
TEA/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
Бридж 35	0-5	0,01-5		
Твин40	0-5			0,01-5
Цетиловый спирт	0-2	0,01-2	0,01-2	
Этилгексилметоксисиннамат	0-6	0,01-6	0,01-6	
Бутилметоксидибензоилметан	0-3	0,01-3	0,01-3	0,01-3
Энсулизол	0-4			0,01-4
Октилсалицилат	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 кросс-полимер	0-4			0,01-4
Гидроксид стеариновая кислота	0-5	0,01-5	0,01-5	0,01-5
Ароматизатор	0-2	0-2	0-2	0-2
Глутамин / NaPCA	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

- Композиция для ухода за кожей, для местного применения, содержащая
 - предшественник глутатиона, содержащий, в расчете на массу композиции:
 - от 0,001 до 2 мас.% цистина или его соли или сложного эфира;
 - от 0,01 до 5 мас.% источника глутамата;
 - от 0,01 до 5 мас.% глицина и
 - от 0,01 до 5 мас.% никотинамида; и
 - косметически приемлемый носитель в форме эмульсии воды и масла; при этом pH композиции находится в диапазоне от 3,5 до 8,5; и при этом массовое отношение никотинамида к общему содержанию аминокислот составляет от 20:1 до 50:1.
- Композиция по п.1 дополнительно содержащая никотинамида рибозид.
- Композиция по пп.1 или 2, отличающаяся тем, что указанный источник глутамата выбран из группы, состоящей из глутамина, глутаминовой кислоты, пироглутаминовой кислоты и их солей или смесей.
- Композиция по п.3, отличающаяся тем, что указанный источник глутамата представляет собой пироглутаминовую кислоту или ее натриевую соль.
- Композиция по п.1, отличающаяся тем, что сложный эфир цистина выбран из группы, состоящей из диэтил-L-цистинат дигидрохлорида, дигидрохлорида диметилового эфира L-цистина, ди-трет-бутил-L-цистинат дигидрохлорида и их смесей.
- Композиция по п.5, отличающаяся тем, что сложный эфир цистина представляет собой диэтил-L-цистинат дигидрохлорид.
- Композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что указанная композиция представлена в форме эмульсии "вода-в-масле", содержащей цистин в водной фазе, где 90% капель воды имеют диаметр в диапазоне от 100 нм до 20 мкм.
- Композиция по любому из пп.1-7, представляющая собой не требующую смывания нетвердую косметическую композицию для кожи.
- Композиция по любому из пп.1-8, представляющая собой быстро впитывающийся крем.
- Композиция по любому из пп.1-9, дополнительно содержащая 4-алкилрезорцинол.
- Композиция по любому из пп.1-10, дополнительно содержащая 12-гидроксистеариновую кислоту.
- Способ улучшения внешнего вида кожи, включающий нанесение на кожу композиции по любому из пп.1-11.
- Способ обеспечения ровного цвета кожи и уменьшения пигментации, возрастных пятен и нарушений окраски кожи, включающий нанесение на кожу композиции по любому из пп.1-11.

