

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040067

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.15

(21) Номер заявки
202091456

(22) Дата подачи заявки
2018.12.11

(51) Int. Cl. A61K 8/40 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01)

(54) МОНОНИТРАТ МОНОАЦЕТАТА ПРОПАНДИОЛА

(31) 17207065.8

(32) 2017.12.13

(33) EP

(43) 2020.10.30

(86) PCT/EP2018/084299

(87) WO 2019/115503 2019.06.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДСМ АйПи АССТЕС Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Мендрок-Эдингер Кристине, Рибель
Петер, Вильдермани Анджела (CH)

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

(56) WO-A1-2011047421
JP-A-2014055138
WO-A2-2007095261

(57) Настоящее изобретение относится к мононитрату моноацетата пропандиола, а также к его применению в качестве антимикробного агента, в частности для применений в косметике.

040067 B1

040067 B1

040067

B1

Настоящее изобретение относится к мононитрату моноацетата пропандиола, а также к его применению в качестве антимикробного агента, в частности для применений в косметике.

Антимикробные активные соединения играют ключевую роль для многих применений в косметике.

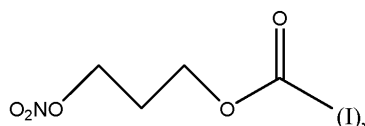
Термином "акне" обозначают кожное заболевание, которое распознается по воспаленным папулам, пустулам или узелкам, вызванным повышенным продуцированием талька (talc) и усиленной кератинизацией кожи. Воспаление может ассоциироваться с покраснением, набуханием и давящей болью. Кроме генетической предрасположенности, возможными причинами образования акне могут являться андрогены, комедогенные вещества (например, в косметике), курение, стресс или чрезмерная колонизация кожи бактериями. Акне может запускаться, например, микроорганизмами, такими как *Propionibacterium acnes* или *Staphylococcus epidermidis*. *Propionibacterium acnes* представляет собой бактерию, которая обычно колонизирует кожу и живет на кожном сале. Акне может возникать, например, если число этих бактерий возрастает. Присутствие бактерий в фолликулах приводит к воспалительным реакциям, что выражается в форме красных узелков или пустул. Продуцирование бактериями свободных жирных кислот дополнительно промотирует воспалительные реакции в фолликуле.

Кроме воды и соли, пот в области подмышек содержит многие другие вещества (такие как жиры, аминокислоты, сахара, молочная кислота, мочевины и т.д.). Только что образовавшийся пот не имеет запаха; типичный запах пота образуется только из-за действия бактерий на пот, которые разлагают последний. Примерами таких бактерий являются виды *Staphylococcus* или вид *Corynebacterium*. По этой причине в дезодорантах обычно, кроме ароматических веществ и антиперспирантов, также используют антимикробные агенты с целью борьбы с бактериями, которые вовлечены в образование запаха.

Гриб рода *Malassezia* включает липидзависимые и липофильные виды дрожжей, которые являются частью нормальной микробиоты кожи. Вообще, из-за их зависимости от липидов в отношении выживаемости дрожжи *Malassezia* наиболее часто обнаруживают в участках кожи, богатых кожным салом, таких как туловище, спина, лицо и волосистая часть головы. Некоторые неблагоприятные состояния кожи, такие как зуд кожи, отрубевидный лишай, образование перхоти, себорейный дерматит, атопический дерматит и псориаз, ассоциируются с избыточным заселением дрожжами *Malassezia*.

Теперь неожиданно обнаружено, что новое соединение мононитрат моноацетата пропандиола показывает антибактериальную активность против некоторых косметически значимых микроорганизмов, таких как *S. epidermis*, *M. furfur*, *P. acnes* и *C. xerosis*, и, таким образом, особенно подходит в качестве косметического ингредиента для лечения вредных воздействий, являющихся результатом их избыточной популяции.

Таким образом, в первом воплощении настоящее изобретение относится к мононитрату моноацетата пропандиола формулы (I)



(т.е. мононитрату моноацетата 1,3-пропандиола, также называемому PDMAMN).

Во втором воплощении настоящее изобретение относится к применению мононитрата моноацетата пропандиола в качестве антимикробного агента, т.е. агента, который показывает антимикробную активность. В частности, настоящее изобретение относится к применению мононитрата моноацетата пропандиола в качестве противогрибкового и/или антибактериального агента, конкретнее в качестве агента для уничтожения и/или подавления роста грибов и/или грамположительных или грамотрицательных бактерий, таких как, в частности, *Staphylococcus epidermis* (*S. epidermis*), *Corynebacterium xerosis*, (*C. xerosis*), *Malassazia furfur* (*M. furfur*) и/или *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).

В еще одном воплощении изобретение относится к способу уничтожения и/или подавления роста микробных клеток, в частности грибковых и/или бактериальных клеток, причем указанный способ включает контактирование указанных микробных клеток с мононитратом моноацетата пропандиола. В предпочтительном воплощении микробные клетки выбирают из группы, включающей грибы и/или грамположительные или грамотрицательные бактерии, предпочтительнее из группы, включающей *S. epidermis*, *C. xerosis*, *M. furfur* и *P. acnes*, а также их смеси.

Мононитрат моноацетата пропандиола можно получить согласно стандартным методам в технике, таким как взаимодействие в дихлорметане 1,3-пропандиола (PDMA) с нитросерной кислотой, как поясняется в примерах.

Термин "антимикробная активность" (или "антимикробное действие"), используемый в настоящем описании, обозначает способность уничтожать и/или подавлять рост микробных клеток, таких как, в частности, бактерий и грибов, конкретнее *S. epidermis*, *C. xerosis*, *M. furfur* и *P. acnes*, а также их смесей. Предпочтительно антимикробную активность используют не для лечебной цели/не для лечения, а, например, в применениях в косметике.

В силу его антимикробной активности против *S. epidermis*, *C. xerosis*, *M. furfur* и *P. acnes* мононитрат моноацетата пропандиола подходит для поддержания гомеостаза кожи и/или баланса микробиома кожи путем лечения чрезмерного заселения кожи такими микроорганизмами. Таким образом, настоящее

изобретение также относится к (нелечебному) применению моонитрата моноацетата пропандиола для поддержания гомеостаза кожи и/или баланса микробиома кожи. Кроме того, изобретение относится к способу поддержания гомеостаза кожи и/или баланса микробиома кожи, причем указанный способ включает нанесение на кожу косметической или фармацевтической композиции, включающей эффективное количество моонитрата моноацетата пропандиола.

В силу своего действия против *P. acnes* (применение для борьбы с акне), *S. epidermis* и/или *C. xerosis* (применения в антиперспиранте/дезодоранте) и *M. furfur* (перхоть, зуд кожи), настоящее изобретение также относится к применению моонитрата моноацетата пропандиола в качестве активного соединения против акне, в качестве дезодоранта или против перхоти.

Особым преимуществом является применение моонитрата моноацетата пропандиола в качестве активного соединения для лечения или профилактики акне, которое запускается *P. acnes* или *S. epidermis*.

Также преимуществом является применение моонитрата моноацетата пропандиола в качестве активного соединения в дезодорантах или антиперспирантах, так как он обладает антимикробным действием против бактерий, которые ответственны за разложение пота и, таким образом, образование запаха, т.е. против *S. epidermis* и *C. xerosis*.

Другим преимуществом является моонитрат моноацетата пропандиола, применяемый для лечения, предупреждения и/или профилактики любого расстройства и заболевания, при котором желательно уничтожение и/или подавление роста дрожжей *Malassezia*, таких как, в частности, *Malassezia furfur*, у пациента, нуждающегося в этом, как, например, для лечения, предупреждения и/или профилактики отрубевидного лишая, образования перхоти, себорейного дерматита, атопического дерматита и псориаза.

Для осуществления использования антимикробной активности моонитрата моноацетата пропандиола предпочтительно включать его в косметическую или фармацевтическую композицию.

Количество моонитрата моноацетата пропандиола в косметических или фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению предпочтительно выбирают в интервале от примерно 0,005 до 2 мас.%, предпочтительно 0,01-1 мас.%, предпочтительнее в интервале от примерно 0,05 до 0,75 мас.% и наиболее предпочтительно в интервале 0,1-0,5 мас.% относительно общей массы композиции.

Моонитрат моноацетата пропандиола можно использовать как таковой или в форме в растворе в соответствующем растворителе. Подходящие растворители включают, в частности, любой растворитель, используемый в косметических и/или фармацевтических композициях, такой как, предпочтительно, пропиленгликоль, бутиленгликоль, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 400).

При использовании в растворе моонитрат моноацетата пропандиола предпочтительно содержится в нем в количестве 1-20 мас.% относительно общей массы раствора.

Применение моонитрата моноацетата пропандиола согласно изобретению может иметь место как в косметическом направлении, так и в фармацевтическом направлении. Фармацевтическое применение возможно, например, в случае композиций против акне. Однако во всех воплощениях настоящего изобретения применение предпочтительно является применением в косметике (не для лечения).

Косметические или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению наносят, в частности, топически на кератиновую ткань млекопитающего, такую как, в частности, кожа человека или волосистая часть головы человека.

Термин "косметическая композиция", используемый в настоящей заявке, относится к косметическим композициям, определенным под заголовком "Kosmetika" в Römpp Lexikon Chemie, 10th edition 1997, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, а также к косметическим композициям, раскрытым в A. Domsch, "Cosmetic Compositions", Verlag für chemische Industrie (ed. H. Ziolkowsky), 4th edition, 1992.

Композиции согласно настоящему изобретению обычно получают путем смешивания моонитрата моноацетата пропандиола (чистого или в виде раствора) в количестве, выбранном в интервале от примерно 0,001 до 2 мас.%, предпочтительнее в интервале от примерно 0,005 до 1 мас.%, наиболее предпочтительно в интервале от примерно 0,01 до 0,75 мас.%, таком как интервал 0,1-0,5 мас.%, относительно общей массы композиции, с косметически или фармацевтически приемлемым носителем.

Термин "косметически или фармацевтически приемлемый носитель" относится к физиологически приемлемой среде, т.е. среде, совместимой с кератиновыми субстанциями, такими как кожа, слизистая оболочка и кератиновые волокна, и охватывает все носители, и/или эксципиенты, и/или разбавители, обычно используемые в косметических композициях или фармацевтических композициях.

Предпочтительно косметические или фармацевтические композиции согласно изобретению находятся в форме суспензии или дисперсии в растворителях или жировых веществах или, с другой стороны, в форме эмульсии или микроэмульсии (в частности, O/W- или W/O-типа), PIT-эмульсии, наноэмульсии, многофазной эмульсии (например, O/W/O- или W/O/W-типа), эмульсии Пикеринга, гидрогеля, липогеля, одно- или многофазного раствора или везикулярной дисперсии.

Косметические или фармацевтические композиции согласно изобретению могут находиться в форме жидкости, лосьона, густого лосьона, геля, крема, молочка, мази или пасты.

Косметические или фармацевтические композиции согласно изобретению имеют pH в интервале 3-10, предпочтительно pH в интервале 3-8, наиболее предпочтительно pH в интервале 3,5-7,5. Величину pH регулируют методами, известными специалистам в данной области техники, например используя кисло-

ту, такую как гидроксикислота, включая гликолевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту и винную кислоту, или основание, такое как, например, гидроксид натрия или калия, гидроксид аммония, или амины, такие как триэтаноламин или триметамин, а также их смеси.

Косметические композиции согласно настоящему изобретению являются, в частности, препаратами для ухода за кожей, функциональными препаратами и/или препаратами для ухода за волосами, такими как большинство, в частности, препаратов для ухода за кожей или волосами.

Примерами препаратов для ухода за кожей являются, в частности, светозащитные препараты (препараты для ухода при загаре), антивозрастные препараты, препараты для лечения фотостарения, масла для ухода за телом, лосьоны для ухода за телом, гели для ухода за телом, лечебные кремы, мази для защиты кожи, увлажняющие препараты, такие как увлажняющие гели или увлажняющие спреи, увлажняющие средства для лица и/или тела, а также препараты для отбеливания кожи.

Предпочтительно во всех воплощениях настоящего изобретения препарат для ухода за кожей представляет собой дезодорант, антиперспирант или композицию антиакне.

Примерами функциональных препаратов являются косметические композиции, содержащие активные ингредиенты, такие как препараты с гормонами, препараты с витаминами, препараты с растительными экстрактами, антивозрастные препараты и/или противомикробные (антибактериальные или противогрибковые) препараты, но без ограничения перечисленным.

Примерами препаратов для ухода за волосами, которые являются подходящими согласно изобретению и которые можно упомянуть, являются шампуни, кондиционеры для волос (также называемые ополаскивателями для волос), композиции для парикмахерских, тоники для волос, восстанавливающие композиции для волос, лосьоны для волос, лосьоны для завивки волос на водной основе, спреи для волос, кремы для волос, гели для волос, масла для волос, помады для волос или бриллианты для волос. Соответственно это всегда препараты, которые наносят на волосы и волосистую часть головы на короткое или длительное время, в зависимости от фактической цели, для которой их применяют.

Если препараты для ухода за волосами согласно изобретению поставляются в виде шампуней, они могут представлять собой прозрачные жидкости, непрозрачные жидкости (с эффектом жемчужного блеска), находиться в форме крема, гелеобразной форме, или также в форме порошка, или форме таблетки, и также в форме аэрозолей. Поверхностно-активные исходные материалы, на которых основаны эти шампуни, могут по природе являться анионными, катионными, неионогенными и амфотерными и также присутствовать в комбинациях этих веществ.

Примерами анионных поверхностно-активных веществ, подходящих для включения в шампуни согласно настоящему изобретению, являются C_{10-20} алкил- и алкиленкарбоксилаты, карбоксилаты простых алкилэфиров, сульфаты жирных спиртов, сульфаты простых эфиров жирных спиртов, сульфаты и сульффонаты алкилоламов, сульфаты простых полигликолевых эфиров алкилоламов жирных кислот, алкансульфонаты и гидроксипансульфонаты, олефинсульфонаты, ациловые эфиры изотионатов, эфиры альфа-сульфожирных кислот, алкилбензолсульфонаты, сульффонаты простых эфиров алкилфенолов и гликолей, сульфосукцинаты, моноэфиры и диэфиры сульфоянтарной кислоты, фосфаты простых эфиров жирных спиртов, продукты конденсации белков и жирных кислот, сульфаты и сульффонаты алкилмоноглицеридов, сульффонаты простых эфиров алкилглицеридов, метилтауриды жирных кислот, саркозинаты жирных кислот и сульфорицинолеаты. Эти соединения и их смеси используют в форме их солей, которые растворяются в воде или диспергируются в воде, например натриевых, калиевых, магниевых, аммониевых солей, солей моно-, ди- и триэтаноаммония и аналогичных солей алкиламмония.

Примерами подходящих катионных поверхностно-активных веществ являются соли четвертичного аммония, такие как хлорид или бромид ди($C_{10}-C_{24}$ -алкил)диметиламмония, предпочтительно хлорид или бромид ди($C_{12}-C_{18}$ -алкил)диметиламмония; хлорид или бромид $C_{10}-C_{24}$ -алкилдиметилэтиламмония; хлорид или бромид $C_{10}-C_{24}$ -алкилтриметиламмония, предпочтительно хлорид или бромид цетилтриметиламмония и хлорид или бромид $C_{20}-C_{24}$ -алкилтриметиламмония; хлорид или бромид $C_{10}-C_{24}$ -алкилдиметилбензиламмония, предпочтительно хлорид $C_{12}-C_{18}$ -алкилидиметилбензиламмония; хлорид или бромид N-($C_{12}-C_{18}$ -алкил)пиридиния, предпочтительно хлорид или бромид N-($C_{12}-C_{16}$ -алкил)пиридиния; хлорид, бромид или моноалкилсульфат N-($C_{12}-C_{18}$ -алкил)изохинолиния; хлорид N-($C_{12}-C_{18}$ -алкилоилколаминоформилметил(alkyloylcolaminoformylmethyl))пиридиния; хлорид, бромид или моноалкилсульфат N-($C_{12}-C_{18}$ -алкил)-N-метилморфолиния; хлорид, бромид или моноалкилсульфат N-($C_{12}-C_{18}$ -алкил)-N-этилморфолиния; хлорид $C_{16}-C_{18}$ -алкилпентаоксэтиламмония; хлорид изобутилфеноксизтоксизтилдиметилбензиламмония; соли N,N-диэтиламиноэтилстеариламида и олеиламида с хлороводородной кислотой, уксусной кислотой, молочной кислотой, лимонной кислотой, фосфорной кислотой; хлорид, бромид или моноалкилсульфат N-ациламиноэтил-N,N-диэтил-N-метиламмония и хлорид, бромид или моноалкилсульфат N-ациламиноэтил-N,N-диэтил-N-бензиламмония, где ацильная группа представляет собой предпочтительно стеарил или олеил.

Примерами подходящих неионогенных поверхностно-активных веществ, которые можно использовать в качестве детергентов, являются этоксилаты жирных спиртов (алкилполиэтиленгликоли); алкилфенолполиэтиленгликоли; алкилмеркаптанполиэтиленгликоли, этоксилаты жирных аминов (алкиламинополиэтиленгликоли); этоксилаты жирных кислот (ацилполиэтиленгликоли); этоксилаты полипропиленг-

ликоля (плюроники); алкилоламыды жирных кислот (амиды жирных кислот - полиэтиленгликоли); сложные эфиры сахарозы; сложные эфиры сорбита и простой полигликолевый эфир.

Примерами амфотерных поверхностно-активных веществ, которые можно добавлять в шампуни, являются N-(C₁₂-C₁₈-алкил)-бета-аминопропионаты и N-(C₁₂-C₁₈-алкил)-бета-иминодипропионаты в виде солей щелочных металлов и моно-, ди- и триалкиламмония; N-ациламидоалкил-N,N-диметилацетобетаин, предпочтительно N-(C₈-C₁₈-ацил)амидопропил-N,N-диметилацетобетаин; C₁₂-C₁₈-алкилдиметилсульфопропилбетаин; амфотерные поверхностно-активные вещества на основе имидазолина (торговое название Miranol®, Steinapon®), предпочтительно натриевая соль 1-((3-карбоксиметилоксиэтил)-1-(карбоксиметил)-2-лаурилимидазолия; оксид амина, например оксид C₁₂-C₁₈-алкилдиметиламина, оксид амидоалкилдиметиламина жирной кислоты.

Препараты для ухода за волосами согласно изобретению могут дополнительно содержать другие добавки, обычные при уходе за волосами, такие как, например, отдушки, красители, также добавки, которые одновременно окрашивают или оттеняют волосы, растворители, опалесцирующие компоненты и агенты для перламутрового блеска, например, эфиры жирных кислот и полиолов, магниевые и цинковые соли жирных кислот, дисперсии на основе сополимеров, загустители, такие как хлориды натрия, калия и аммония, сульфат натрия, алкилоламыды жирных кислот, производные целлюлозы, натуральные каучуки, также растительные экстракты, производные белков, такие как желатин, гидролизаты коллагена, полипептиды на натуральной или синтетической основе, яичный желток, лецитин, ланолин и производные ланолина, жиры, масла, жирные спирты, силиконы, дезодорирующие агенты, вещества с антимикробной активностью, вещества с антисеборейным действием, вещества с кератолитическим и кератопластическим действием, такие как, например, сера, салициловая кислота и ферменты, а также другие противоперхотные средства, такие как оламин, климбазол, пиритион цинка, кетоконазол, салициловая кислота, сера, дегтярные средства, производные ундеценовой кислоты, экстракты крапивы, розмарина, тополя, березы, грецкого ореха, коры ивы и/или арники.

Для получения препарата для ухода за волосами моонитрат моноацетата пропандиола растворяют при перемешивании при температуре в интервале от 20 до 40°C, предпочтительно при комнатной температуре. Затем добавляют другие добавки.

В случае спиртосодержащих препаратов для ухода за волосистой частью головы, соответственно волосами, моонитрат моноацетата пропандиола растворяют в спирте при температуре в интервале от 20 до 40°C, предпочтительно при комнатной температуре. Затем добавляют другие добавки.

В случае ополаскивателей для волос и эмульсий масло-в-воде активное вещество добавляют в конечную эмульсию при температуре ниже 40°C при перемешивании.

Шампуни получают способом, известным самим по себе, путем смешивания отдельных компонентов и, при необходимости, дополнительной обработкой, соответствующей определенному типу получения.

Примерами препаратов для ухода за волосами, в которых согласно изобретению можно использовать моонитрат моноацетата пропандиола и которые можно упомянуть, являются кондиционеры для волос, тоники для волос и восстанавливающие волосы композиции, которые смываются с волос через некоторое время или, в зависимости от состава, могут также оставаться на волосах. Эти продукты содержат среди прочего вещества из группы указанных выше катионных поверхностно-активных веществ, которые проявляют на волосах восстанавливающие и антистатические свойства.

Все эти препараты получают так же, как уже упоминалось для шампуней в способе, известном самим по себе, с добавлением моонитрата моноацетата пропандиола.

Четвертичный полимер предпочтительно выбирают из, например, поликватерниума-6 (например, выпускаемого серийно под торговым наименованием TILAMAR® Quat 640 или 641), поликватерниума-22 (например, выпускаемого серийно под торговым наименованием TILAMAR® Quat 2240 или 2241), поликватерниума-7 (например, выпускаемого серийно под торговым наименованием TILAMAR® Quat 710, 711 или 712) и т.д.. Полученные на основе природных компонентов кондиционеры предпочтительно выбирают из, например, полимеров на основе сахаров, таких как хлорид гуар гидроксипропилтримония (например, выпускаемого серийно под торговым наименованием Jaguar C-17, Jaguar C-1000, Jaguar C-13S), но не ограничиваются перечисленным.

В основном для применения в кондиционере для волос подходит любое силиконовое масло. Однако силиконовое масло предпочтительно выбирают из диметиконов, диметиконолов, полидиметилсилоксанов, арилированных силиконов, циклических силиконов, поверхностно-активных силиконов и аминированных силиконов, и оно может быть летучим или нелетучим. Особенно подходящими силиконовыми маслами являются диметикон, диметиконол, полидиметилсилоксан, которые доступны от различных поставщиков, таких как Dow Corning. Общее количество по меньшей мере одного силиконового масла, и/или четвертичного полимера, и/или кондиционера, полученного из натуральных продуктов, в кондиционере для волос предпочтительно выбирают в интервале 0,01-10 мас.%, предпочтительно 0,02-7,5 мас.%, предпочтительнее 0,05-5 мас.% и наиболее предпочтительно 0,1-3 мас.% относительно общей массы композиции.

В другом предпочтительном воплощении косметические композиции согласно настоящему изобре-

тению представляют собой O/W-эмульсии, W/O-эмульсии и/или гели, такие как гели для душа или гели для волос.

В другом предпочтительном воплощении косметические или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению представляют собой препараты для ухода за кожей, которые, в соответствии с изобретением, могут находиться в форме жидкости, лосьона, густого лосьона, геля, крема, молочка, мази или пасты.

Косметические или фармацевтические композиции по изобретению также могут содержать дополнительные обычные косметические адъюванты и добавки, такие как консерванты/антиоксиданты, жирные вещества/масла, вода, органические растворители, силиконы, загустители, умягчители, эмульгаторы, пеногасители, компоненты, улучшающие эстетические свойства, такие как отдушки, поверхностно-активные вещества, наполнители, отшелушивающие вещества, анионные, катионные, неионогенные или амфотерные полимеры или их смеси, пропелленты, подкисляющие или подщелачивающие вещества, красители, абразивы, абсорбенты, комплексообразователи и/или эфирные масла, компоненты для улучшения кожи на ощупь, вяжущие вещества, пигменты или любые другие ингредиенты, обычно включаемые в такие композиции.

В соответствии с настоящим изобретением косметические или фармацевтические композиции согласно изобретению могут включать дополнительные косметически активные ингредиенты, обычно используемые в косметических или фармацевтических композициях. Примеры активных ингредиентов охватывают отбеливающие кожу компоненты; агенты для предупреждения или снижения воспаления; укрепляющие, увлажняющие, успокаивающие и/или тонизирующие вещества, а также агенты для улучшения эластичности кожи и кожного барьера.

Примеры косметических носителей, эксципиентов, ингредиентов, адъювантов, разбавителей и добавок, обычно используемых в индустрии ухода за кожей, которые подходят для применения в композициях по настоящему изобретению, описаны, например, в International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook by Personal Care Product Council (<http://www.personalcarecouncil.org/>), доступном онлайн на IN-FO BASE (<http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp>), но не ограничиваются перечисленным.

Необходимые количества активных ингредиентов, а также косметических адъювантов, разбавителей и добавок, основанные на желательной форме продукта и применении, могут быть легко определены специалистом. Дополнительные ингредиенты могут быть добавлены в масляную фазу, водную фазу или по отдельности, в соответствии с расчетом.

Если косметическая или фармацевтическая композиция согласно изобретению представляет собой O/W-эмульсию, тогда она содержит преимущественно по меньшей мере один O/W- или Si/W-эмульгатор, выбранный из числа цитрата глицерилстеарата, глицерилстеарата SE (самозмульгирующегося), стеариновой кислоты, солей стеариновой кислоты, полиглицерил-3 метилглюкозы дистеарата. Другими подходящими эмульгаторами являются эфиры фосфаты и их соли, такие как цетилфосфат (например, как Amphisol® A от DSM Nutritional Products Ltd.), диэтаноламин цетилфосфат (например, как Amphisol® DEA от DSM Nutritional Products Ltd.), цетилфосфат калия (например, как Amphisol K от DSM Nutritional Products Ltd.), цетеарилсульфат натрия, глицерилстеаратфосфат натрия, гидрогенизированные растительные глицеридфосфаты и их смеси. Другими подходящими эмульгаторами являются сорбитанолеат, сорбитансквиолеат, сорбитанизостеарат, сорбитантриолеат, цетеарилглюкозид, лаурилглюкозид, децилглюкозид, стеароилглутамат натрия, полистеарат сахарозы и гидрогенизированный полиизобутен. Кроме того, в качестве эмульгатора можно использовать один или несколько синтетических полимеров, например сополимер ПВП/эйкозен, сополимер акрилаты/кроссполимер C₁₀₋₃₀-алкилакрилат и их смеси.

По меньшей мере один O/W-, соответственно Si/W-эмульгатор используют предпочтительно в количестве 0,5-10 мас.%, в частности в интервале 0,5-6 мас.%, например чаще в интервале 0,5-5 мас.%, например, в частности, в интервале 1-4 мас.% относительно общей массы косметической или фармацевтической композиции.

Кроме того, косметическая композиция в форме O/W-эмульсии содержит преимущественно по меньшей мере один соэмульгатор, выбранный из числа алкилспиртов, таких как цетиловый спирт (Lorol C16, Lanette 16), цетеариловый спирт (Lanette® 0), стеариловый спирт (Lanette® 18), бегениловый спирт (Lanette® 22), глицерилмоностеарат, глицерилмиристат (Estol® 3650), гидрогенизированные кокоглицериды (Lipocire Na10), без ограничения перечисленным, и их смеси.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к способу получения мононитрата моноацетата пропандиола, причем указанный способ включает стадию взаимодействия моноацетата 1,3-пропандиола с нитросерной кислотой или в непрерывном или в периодическом процессе.

Способ по настоящему изобретению преимущественно осуществляют в инертном растворителе или, с другой стороны, в отсутствие любого растворителя. Как известно специалистам в данной области техники, термин "инертный растворитель" относится к растворителям, которые не взаимодействуют химически с реагентами. Особенно подходящие инертные растворители согласно настоящему изобретению включают дихлорметан или хлороформ.

Следующие далее примеры приводятся для дополнительной иллюстрации композиций и действия

настоящего изобретения. Эти примеры являются только пояснительными и не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо путем.

Пример 1. Получение мононитрата моноацетата пропандиола (PDMAMN).

В микрореактор при 0°C непрерывно подают моноацетат 1,3-пропандиола (PDMA) в дихлорметане (800 г/ч, 40%, 2,7 моль PDMA/ч) и нитросерную кислоту (830 г/ч, содержит 2 моль серной кислоты (98%) на моль дымящей азотной кислоты, 3,24 моль HNO₃/ч), применяя время пребывания 11 с. Затем смесь гасят водой (4,1 кг/ч) при 15°C и затем нейтрализуют с использованием раствора гидроксида натрия (1,14 кг/ч, содержит 28% NaOH в воде). Частично нейтрализованную реакционную смесь собирают в колбу в течение 120 с (225 г). Водную фазу отделяют, органическую фазу три раза промывают водой (3×45 мл) и растворитель выпаривают в вакууме. Выход 99% (14,8 г; чистота 98%, определена ВЭЖХ).

Пример 2. Антимикробная эффективность.

Антимикробную эффективность мононитрата моноацетата пропандиола (PDMAMN) оценивают по аналогии с методом "the regulatory challenge test" (NF EN ISO11930).

Испытывают указанные далее растворы:

1) изобр. 1: 400 мг PDMAMN в 1 мл ПЭГ 400 разбавляют 40 мл физиологического раствора (0,85% NaCl), содержащего 7% этанола (~1% PDMAMN);

2) изобр. 2: 200 мг PDMAMN в 1 мл ПЭГ 400 разбавляют 40 мл физиологического раствора (0,85% NaCl), содержащего 7% этанола (~0,5% PDMAMN);

3) изобр. 3: 40 мг PDMAMN в 1 мл ПЭГ 400 разбавляют 40 мл физиологического раствора (0,85% NaCl), содержащего 7% этанола (~0,1% PDMAMN);

4) сравн.1: физиологический раствор (0,85% NaCl);

5) сравн.2: 1 мл ПЭГ 400+40 мл физиологического раствора (0,85% NaCl), содержащего 7% этанола;

6) контроль: 0,5% фенонипа в физиологическом растворе (0,85% NaCl).

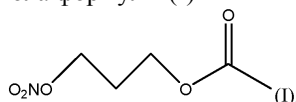
Все испытываемые растворы загружают в глубоколоночные планшеты на 96 лунок (1,6 мл/лунка). Лунки заражают соответствующими бактериальными или грибными штаммами, как указано в таблице - 1×10^5 - 1×10^6 кое/мл для бактерий и 1×10^4 - 1×10^5 кое/мл для грибов, для получения начального заражения, указанного в таблице в столбце "Ноль". После заражения содержимое каждой лунки тщательно перемешивают для обеспечения равномерного распределения микроорганизмов. Затем каждый планшет инкубируют при 22°C в течение 24 ч. Подсчет (оставшейся) популяции проводят через 24 ч после заражения.

	Ноль	изобр. 1	изобр. 2	изобр. 3	сравн. 1	сравн. 2	контроль
	Количество колоний [кое/мл]						
<i>S. epidermidis</i> (нз(deo), грам+)	500000	0	0	0	500000	400000	0
<i>C. xerosis</i> (нз, грам+)	250000	0	0	0	250000	250000	0
<i>M. furfur</i> (перхоть, дрожжи)	4000	0	0	0	40000	40000	0
<i>P. Acnes</i> (акне, грам+)	100000	0	0	0	100000	100000	0

Как можно видеть из приведенной выше таблицы, мононитрат моноацетата пропандиола показывает превосходную антимикробную активность, почти сравнимую с фенонипом - антимикробным средством широкого спектра действия, созданным для сохранения широкого ряда косметических и гигиено-косметических средств.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Мононитрат моноацетата пропандиола формулы (I)



2. Применение мононитрата моноацетата пропандиола в качестве антимикробного агента.

3. Применение по п.2, в котором антимикробный агент является противогрибковым и/или антибактериальным агентом.

4. Применение по п.3, в котором противогрибковый и/или антибактериальный агент представляет собой агент, который подавляет рост *S. epidermis*, *C. xerosis*, *M. furfur* и *P. acnes*, а также их смесей.

5. Применение по любому из пп.2-4 в косметике или фармацевтике.

6. Применение по любому из пп.2-5 для улучшения сохранности косметических и гигиено-косметических средств.

7. Нетерапевтическое применение мононитрата моноацетата пропандиола для поддержания гомео-

стаза кожи и/или баланса микробиома кожи.

8. Нетерапевтическое применение моонитрата моноацетата пропандиола в качестве активного соединения дезодоранта.

9. Применение моонитрата моноацетата пропандиола в качестве соединения против акне.

10. Применение моонитрата моноацетата пропандиола для лечения, предупреждения и/или профилактики отрубевидного лишая, образования перхоти, себорейного дерматита, атопического дерматита и псориаза.

11. Косметическая композиция, включающая моонитрат моноацетата пропандиола.

12. Косметическая композиция по п.11, в которой количество моонитрата моноацетата пропандиола выбирают в интервале от примерно 0,005 до 2 мас.%, предпочтительно 0,01-1 мас.%, предпочтительнее в интервале от примерно 0,05 до 0,75 мас.% и наиболее предпочтительно в интервале 0,1-0,5 мас.% относительно общей массы композиции.

13. Нетерапевтический способ уничтожения и/или подавления роста микробных клеток, включающий контактирование указанных микробных клеток с моонитратом моноацетата пропандиола.

14. Способ получения моонитрата моноацетата пропандиола, включающий стадию взаимодействия моноацетата 1,3-пропандиола с нитросерной кислотой.

15. Способ по п.14, который выполняют в инертном органическом растворителе.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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