

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041064**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.06

(21) Номер заявки
201791725

(22) Дата подачи заявки
2016.03.04

(51) Int. Cl. *A61K 8/67* (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ УХОДА ЗА КОЖЕЙ

(31) **62/128,647**

(32) **2015.03.05**

(33) **US**

(43) **2018.03.30**

(86) **PCT/US2016/020953**

(87) **WO 2016/141315 2016.09.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЙВОН ПРОДАКТС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Сантанам Ума, Идковиак-Болдис
Джоланта, Торн Лисон Дэниел,
Гонсалес Энтони Дэвид, Ядав
Прадип Х., Мартинес-Авила Ольга
Мария, Полицелли Лорен, Андерсон
Глен Томас, Выборски Рассел Дж.,
Даттон Саймон, Шоэн Дженин, Вон
Барген Дана (US)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(56) US-B2-6565864
WO-A2-2014049561
US-A1-20030198657
WO-A1-2014163896
US-A1-20090222281

(57) Предложен способ уменьшения дерматологических признаков старения кожи человека, включающий в любом порядке стадию нанесения на кожу не реже одного раза в день первой композиции, содержащей эффективное количество ретиноида, в течение первого периода времени; стадию нанесения на кожу не реже одного раза в день второй композиции для ухода за кожей, содержащей одну(один) или несколько активных в отношении кожи α -гидроксикислот и/или антиоксидантов, не включающих ферменты и гидрохинон, и не содержащей эффективное количество ретиноида, в течение второго периода времени и повторение указанных стадий столько раз, сколько достаточно для уменьшения дерматологических признаков старения кожи. Также предложено применение в указанном способе продукта для ухода за кожей, содержащего указанные композиции.

041064 B1

041064 B1

Перекрестная ссылка на родственные патентные заявки

В соответствии с параграфом 119(е) статьи 35 Кодекса законов США по заявке на данное изобретение испрашивается приоритет предварительной заявки США на выдачу патента № 62/128647, поданной 5 марта 2015 г., полное содержание которой включено в данный документ ссылкой.

Область изобретения

Данное изобретение относится в основном к способам уменьшения признаков старения кожи и/или улучшения здоровья кожи человека. В частности, данное изобретение относится к чередующемуся, периодическому или попеременному использованию двух или более различных средств для ухода за кожей для улучшения внешнего вида кожи, в том числе устранению признаков старения. Два или более двух различных методов ухода за кожей могут включать, без ограничения, наружное применение композиций, содержащих активные вещества для ухода за кожей, применение устройств, например, для передачи механической или электромагнитной энергии на кожу, нанесение масок (которые могут быть активно элюирующими), подкожные инъекции, пероральный прием активных веществ и химический пилинг. Методы ухода за кожей можно осуществлять по меньшей мере один раз в день в течение периода ухода за кожей, который может продолжаться от 1 до 31 дня, а затем методы ухода за кожей меняются или чередуются периодически.

Предпосылки изобретения

Огромное число продуктов для ухода за кожей были разработаны для улучшения внешнего вида кожи человека. Во многих из наиболее эффективных способах используются применяемые наружно композиции, содержащие один или несколько активных ингредиентов, о которых известно, что они оказывают благотворное влияние на кожу. Например, было доказано, что композиции, содержащие ретиноиды, особенно ретинол, эффективны в борьбе против мелких морщинок, морщин и других признаков старения кожи, таких как обвисание. Применяемые наружно ретиноиды способствуют образованию коллагена и эластина в коже. Композиции, в состав которых входят ретиноиды, могут использоваться для лечения множества нежелательных кожных патологий, таких как угревая сыпь и морщины. Однако о ретинольной терапии известно, что ее благоприятное действие при продолжительном применении у некоторых лиц теряет свою эффективность. Фитол - это еще одно активное вещество, которое известно своим действием, улучшающим здоровье кожи и устраняющим или уменьшающим признаки старения кожи. Композиция, улучшающая внешний вид кожи и содержащая и фитол, и ретинол, описана в публикации заявки на патент США 2003/0198657, принадлежащей Menon, раскрытие которой включено в данное описание ссылкой.

В настоящее время признается, что у кожи может возникнуть привыкание к косметическим продуктам и наблюдаемое благоприятное действие на кожу может начать снижаться после начального периода лечения. В ходе проведения клинических испытаний дерматологами было обнаружено, что у кожи может развиваться невосприимчивость к ретиноидам, и со временем для некоторых лиц может потребоваться применение более высоких концентраций содержащих ретинол композиций, чтобы поддерживать желаемую эффективность. Такое явление аналогично адаптации, которая хорошо описана для биологических систем. Например, на клеточном уровне стимулирование рецепторов приводит к потере чувствительности и снижению ответу. Требуется время для восстановления чувствительности или "отдых", прежде чем снова будет наблюдаться прежний уровень ответа. Поэтому целью данного изобретения является предоставление способов ухода за кожей, которые позволяют преодолеть проблему невосприимчивости, и/или обеспечивают повышенную эффективность, и/или улучшают здоровье и/или внешний вид кожи человека. Дополнительной целью настоящего изобретения является предоставление способов ухода за кожей человека, включающих в себя чередующееся, периодическое и/или попеременное использование не менее двух разных методов ухода за кожей. Дополнительной целью настоящего изобретения является предоставление способов, улучшающих здоровье и/или внешний вид кожи человека, включающих в себя чередующееся, периодическое и/или попеременное наружное применение не менее двух композиций для ухода за кожей.

Вышеизложенное обсуждение представлено исключительно для того, чтобы лучше понять характер проблем, существующих в области техники, и никоим образом не должно истолковываться в качестве раскрытия в отношении уровня техники, а также цитирование в данном документе какой-либо ссылки не должно истолковываться как признание того, что такая ссылка представляет собой "уровень техники" для настоящего изобретения.

Краткое описание изобретения

В соответствии с вышеуказанными и другими целями в настоящем изобретении предложены способы для улучшения одного или нескольких признаков дерматологического старения кожи человека и/или для улучшения здоровья кожи человека, причем способы включают попеременное применение/чередование нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи или более) разных методов ухода за кожей. Каждый из методов ухода за кожей применяют в течение периода времени (например, не реже одного раза в день в течение 1-31 дня), который может быть таким же или другим периодом времени ухода за кожей в случае других методов ухода за кожей. Методы ухода за кожей могут включать нанесение композиций для дружного применения на кожу, приложение механической или элек-

ромагнитной энергии (например, ультразвука, вибрации, света (видимого, инфракрасного и т.п.)) к коже, механическое или химическое слущивание (например, микрошлифовку кожи, химический пилинг и т.п.), нанесение масок на кожу (которые, необязательно, могут элюировать в кожу активные вещества для ухода за кожей), пероральный прием активных веществ и т.п. Методы ухода за кожей могут включать в себя предоставление коже "отдыха", во время которого не проводят какого-либо специального ухода за кожей, за исключением обычного мытья и/или увлажнения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из множества методов ухода за кожей заключается в наружном нанесении активного ингредиента для ухода за кожей на область кожи (например, лицо) не реже одного раза в день в течение периода от 1 до 31 дня. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из множества методов ухода за кожей заключаются в наружном нанесении активного ингредиента для ухода за кожей на область кожи (например, лицо) не реже одного раза в день в течение периода от 1 до 31 дня, при этом активные вещества для ухода за кожей и периоды ухода за кожей могут отличаться один от другого. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из множества методов ухода за кожей заключается в приложении к области кожи (например, лицу) механической или электромагнитной энергии не реже одного раза в день в течение периода от 1 до 31 дня. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из множества методов ухода за кожей заключается в отшелушивании (например, химическом или механическом) области кожи (например, лица) не реже одного раза в день в течение периода от 1 до 31 дня, используя, например, химический пилинг (например, фенол), микрошлифовку кожи или композицию для наружного применения, содержащую эффективное количество отшелушивающего средства. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя использование не менее двух методов ухода за кожей, причем первую композицию наносят наружно на область кожи (например, лицо) один или несколько раз в день в течение первого периода времени (например, 1-31 день), а затем на ту же область кожи наружно наносят вторую композицию один или несколько раз в день в течение второго периода времени (например, 1-31 день). Не ограничиваясь какой-либо определенной теорией, считают, что чередующийся курс ухода за кожей позволяет преодолеть по меньшей мере частично явление адаптации и/или привыкания, при котором действие определенных активных веществ или средств для ухода за кожей с течением времени уменьшается или не вызывает улучшения. Теоретически считается, что чередование методов ухода за кожей способствует их взаимодействию и/или синергетическому действию, при котором один метод ухода за кожей усиливает эффективность другого. Например, считается, что метод отшелушивания улучшает проникновение наносимого затем активного вещества, или считается, что противовоспалительный уход за кожей уменьшает покраснение, вызываемое применением ретинола, и позволяет впоследствии использовать более высокие концентрации или более частое применение ретиноидов.

В одном аспекте данного изобретения предложены способы ухода за кожей для улучшения ее здоровья и/или внешнего вида, включающие применение первого метода ухода за кожей (например, наружное нанесение первой композиции, содержащей активное вещество) на области нуждающейся в этом кожи не реже одного раза в день в течение первого периода времени (например, заранее определенного периода времени), обычно от 1 до 31 дня, или от 2 до 31 дня, или от 3 до 31 дня, или от 4 до 31 дня, или от 5 до 31 дня, или от 6 до 31 дня, или от 7 до 31 дня, или от 1 до 7 дней, или от 2 до 7 дней, или от 3 до 7 дней, или от 4 до 7 дней, или от 5 до 7 дней, или 7 дней и т.п. Период времени может быть "определен заранее", что подразумевает, что до начала курса пользователь определяет или получает инструкции (например, с помощью письменных инструкций, прилагаемых к продукту или получаемых в электронном виде на компьютере) о том, как использовать метод ухода за кожей (например, наносить наружно композицию для ухода за кожей) ежедневно в течение определенного числа последовательных дней. В альтернативном случае период времени может определяться по эффекту на пользователя и/или его/ее реакции на ежедневное применение первого метода ухода за кожей (например, на наружное нанесение первой композиции). Например, первый период времени может начинаться на первый день применения/нанесения и заканчиваться при появлении раздражения и/или покраснения, или может заканчиваться при видимых улучшениях и/или уменьшении признаков старения кожи, или может заканчиваться при отсутствии эффективного улучшения и т.п. В некоторых вариантах осуществления первый метод ухода за кожей (например, наружное нанесение композиции для ухода за кожей) применяют на одной и той же области кожи в течение не менее двух, трех, четырех, пяти, шести, семи или более последовательных дней. В других вариантах осуществления первый метод ухода за кожей (например, наружное нанесение композиции для ухода за кожей) применяют только один день. В других вариантах осуществления первый метод ухода за кожей (например, наружное нанесение композиции для ухода за кожей) применяют ежедневно семь дней. а первым периодом времени может следовать второй период времени, в ходе которого прерывают первый метод ухода за кожей и/или начинают применять второй метод ухода за кожей. Например, первый метод ухода за кожей может включать в себя наружное нанесение первой композиции (содержащей первое активное вещество) в течение первого периода времени, а затем:

(i) первую композицию не наносят наружно на одну и ту же область кожи ежедневно в течение второго периода времени;

(ii) первую композицию продолжают наносить наружно на одну и ту же область кожи ежедневно,

но в измененных количествах (например, дозу (мг/см^2) увеличивают или уменьшают по сравнению с первым периодом времени или с измененной частотой (например, наносят большее или меньшее число раз в день по сравнению с первым периодом времени) в течение второго периода времени; и/или

(iii) наружно наносят вторую композицию (например, не реже одного раза в день) на одну и ту же область кожи в течение второго периода времени.

В одном варианте осуществления первый метод ухода за кожей прерывают в ходе второго периода времени.

Второй период времени обычно продолжается от 1 до 31 дня, или от 2 до 31 дня, или от 3 до 31 дня, или от 4 до 31 дня, или от 5 до 31 дня, или от 6 до 31 дня, или от 7 до 31 дня, или от 10 до 31 дня, или от 14 до 31 дня, или от 5 до 31 дня, или от 6 до 31 дня, или от 7 до 31 дня, или от 1 до 7 дней, или от 2 до 7 дней, или от 3 до 7 дней, или от 4 до 7 дней, или от 5 до 7 дней, или 7 дней и т.п.

В некоторых вариантах осуществления второй метод ухода за кожей (например, наружное нанесение композиции для ухода за кожей) применяют к одной и той же области кожи в течение не менее одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи или более последовательных дней. В некоторых вариантах осуществления второй период времени короче, равен или длиннее первого периода времени. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет один день. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет семь дней. Второй период времени может быть определен заранее (например, в соответствии с письменными инструкциями) или может определяться по эффекту на пользователя и/или его/ее реакции на ежедневное использование/применение второго метода ухода за кожей. Второй период времени обычно начинается на следующий день после последнего дня первого периода времени, хотя допускается, что конец первого периода времени и начало второго периода времени могут быть разделены промежутком в один, два, три, четыре, пять, шесть или семь или более дней, что может представлять собой заранее определенный период времени, когда коже предоставлен "отдых" без ухода с использованием первого или второго метода ухода за кожей. Это может заключаться в уходе за кожей с использованием только композиции без активных в отношении кожи веществ (например, только увлажняющего средства для ухода за кожей) или полном отсутствии применения чего-либо в течение этого времени. Также предполагается, что второй период времени может частично (но не полностью) пересекаться с первым периодом времени таким образом, чтобы первый и второй методы применялись на одной и той же области кожи ежедневно в течение некоторого количества дней (например, один день, два дня, три дня и т.п.). Второй период времени может, таким образом, пересекаться с первым периодом времени или входит в него, или быть последовательным с первым периодом времени, или следовать за первым периодом времени с перерывом на день или дольше. Второй метод ухода за кожей может включать в себя наружное нанесение второй композиции для ухода за кожей, которая отличается от первой композиции для ухода за кожей. Например, если первая композиция для ухода за кожей содержит эффективное количество ретиноида (например, ретинола), то вторая композиция для ухода за кожей в некоторых вариантах осуществления может содержать другой ретиноид, другое количество того же ретиноида или может не содержать ретиноиды (например, ретинол). В некоторых вариантах осуществления второй курс ухода за кожей может заключаться в отсутствии ухода за кожей, что подразумевает, что композицию на поверхность кожи не наносят. В качестве примера один курс ухода за кожей согласно данному изобретению может включать в себя попеременное применение первого метода, включающего наружное нанесение препарата ретинола, а затем - второго метода, включающего наружное нанесение второго препарата, не содержащего ретинол (или любой ретиноид), и впоследствии повторение этих стадий дополнительно один или несколько раз. По завершении выполнения второго метода ухода за кожей курс может продолжаться путем повторения первого метода ухода за кожей на той же самой области кожи в течение указанного первого периода времени. Первый период времени может начинаться на следующий день после последнего дня второго периода времени. В альтернативном случае за вторым периодом времени может следовать период "отдыха" (как описано выше) перед началом выполнения первого метода ухода за кожей. В другом варианте осуществления за выполнением второго метода ухода за кожей может следовать (на следующий день или после любого периода "отдыха") выполнение третьего метода ухода за кожей в течение третьего периода времени. Курс может продолжаться таким образом с использованием любого числа методов ухода за кожей. Например, в одном варианте осуществления данного изобретения к индивидууму применяют семь разных методов ухода за кожей в течение семи последовательных периодов времени. Периоды времени согласно этому варианту осуществления могут варьироваться от 1 до 31 дня, более типично - от 1 до 7 дней, или от 1 до 3 дней, или 1 день. В одном варианте осуществления курс ухода за кожей может включать семь разных методов ухода за кожей, каждый из которых применяют в течение не менее одного дня (или в течение только одного дня) в ходе периода семи последовательных дней при условии, что ни в какие из двух дней не выполняют одинаковый курс ухода за кожей.

В различных вариантах осуществления, где используются два метода ухода за кожей, методы могут быть указаны как "А" и "В" соответственно, где каждый "А" и "В" могут представлять собой композицию для наружного применения, определять материал или материалы для ухода за кожей и/или метод осуществления ухода за кожей, его продолжительность, интенсивность и т.п., которые повторяются с

разными перерывами (на применение; на день; на неделю и т.п.). В некоторых вариантах осуществления курс ухода за кожей может быть представлен как $(AB)_n$, где методы А и В применяют последовательно, а затем процесс повторяют $n-1$ раз (где n обычно больше 2, или больше 3, или больше 4, или больше 8, или больше 12 и т.п.). Например, в случае, когда $n=4$, это может быть представлено в виде АВАВАВАВ. Можно также включать дополнительные методы ухода за кожей. Например, в случае, когда включен третий метод ухода за кожей "С", курс может быть представлен как $(ABC)_n$, где методы А, В и С применяют последовательно, а затем процесс повторяют $n-1$ раз. Например, в случае, когда $n=4$, это может быть представлено в виде АВСАВСАВСАВС. Можно также включать дополнительные методы ухода за кожей. В другом варианте осуществления методы ухода за кожей могут прерываться периодами отдыха, в ходе которых не применяют никакие препараты активных или неактивных веществ для ухода за кожей.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из нескольких методов ухода за кожей включает в себя наружное нанесение композиции, содержащей эффективное количество по меньшей мере одного активного вещества для ухода за кожей. Активное вещество обычно растворено или диспергировано в физиологически совместимом носителе (например, эмульсии, масле, геле, сыворотке и т.п.). Эффективное количество активного вещества, например, представляет собой массовую долю от примерно 0,0001 до примерно 25% в пересчете на массу всей композиции, более типично массовую долю от примерно 0,001 до примерно 5% (или массовую долю примерно 0,01-1% или 0,1-0,5%). Композиция может включать дополнительные вспомогательные средства и наполнители, такие как пленкообразователи, масла, смолы, эластомеры, воски, загустители и модификаторы вязкости, гелеобразующие агенты, стабилизаторы, смягчающие средства, средства для кондиционирования, увлажнители, хелаторы, регуляторы pH, консерванты, отдушки, наполнители и порошки, красители и оптические модификаторы, солнцезащитные фильтры и т.п. Средство доставки может включать воду или оно может быть безводным или практически безводным. Средство доставки может включать одно или несколько масел, включая сложнэфирные масла, растительные масла, жирные спирты, углеводородные масла, минеральные масла, полиолефиновые масла, силиконовые масла и подобные им. В одном варианте осуществления по меньшей мере один из нескольких методов ухода за кожей включает в себя наружное нанесение композиции, содержащей эффективное количество (например, массовую долю от примерно 0,05 до примерно 5%) ретиноида (например, ретинола, ретинальдегида, ретинилпальмитата и т.п.), не реже одного раза в день (или один раз в день и т.п.) в течение первого периода времени от 1 до 31 дня, более типично - 2-31 день, или 3-14 дней, или 5-10 дней, или 7 дней. В одном варианте осуществления первая композиция содержит эффективное количество ретиноида (например, ретинола). В другом варианте осуществления вторая композиция содержит эффективное количество ретиноида (например, ретинола). В одном варианте осуществления первая композиция содержит эффективное количество ретиноида (например, ретинола), а вторая композиция не содержит эффективное количество (например, массовую долю от примерно 0,05 до примерно 5%) ретиноида (например, ретинола). В другом варианте осуществления вторая композиция содержит эффективное количество ретиноида (например, ретинола), а первая композиция не содержит эффективное количество (например, массовую долю от примерно 0,05 до примерно 5%) ретиноида (например, ретинола).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из множества методов ухода за кожей заключается в наружном нанесении эффективного количества ретиноида (например, ретинола) не реже одного раза в день (или один раз в день) в течение первого периода времени от 1 до 31 дня, или 2-31 день, или 3-14 дней, или 5-10 дней, или 1-7 дней, или 1-5 дней, или 1-3 дня, или в течение 1 дня. В одном варианте осуществления по меньшей мере один из множества методов ухода за кожей заключается в наружном нанесении эффективного количества ретиноида (например, ретинола) не реже одного раза в день (или один раз в день, например, на ночь) в течение семи последовательных дней.

В одном варианте осуществления первый метод ухода за кожей (например, наружное нанесение первой композиции, содержащей активное вещество для ухода за кожей) применяют ежедневно в течение пяти последовательных дней (например, с понедельника по пятницу), а второй метод ухода за кожей (например, наружное нанесение второй композиции, содержащей другое активное вещество для ухода за кожей), который отличается от первого метода ухода за кожей, применяют ежедневно в течение следующих двух дней (например, в субботу и воскресенье). В другом варианте осуществления первый метод ухода за кожей (например, наружное нанесение первой композиции, содержащей активное вещество для ухода за кожей) применяют ежедневно в течение семи последовательных дней (например, с понедельника по воскресенье), а второй метод ухода за кожей (например, наружное нанесение второй композиции, содержащей другое активное вещество для ухода за кожей), который отличается от первого метода ухода за кожей, применяют ежедневно в течение следующих семи последовательных дней (например, с понедельника по воскресенье). Курс можно повторять несколько раз, включая не менее одного, двух, трех, четырех или более дополнительных раз, и обычно до появления заметного улучшения здоровья и/или внешнего вида кожи. В первом методе ухода за кожей может осуществляться наружное нанесение композиции, содержащей эффективное количество (например, массовую долю от примерно 0,05 до примерно 5%) ретиноида, такого как ретинол или ретинилпальмитат. Во втором методе ухода за кожей может осуществляться наружное нанесение второй композиции, содержащей, например, эффективное ко-

личество активного вещества для ухода за кожей, отличающегося от ретиноида. В одном варианте осуществления вторая композиция содержит эффективное количество альфа-гидроксикислоты. В одном варианте осуществления вторая композиция содержит эффективное количество антиоксиданта. В одном варианте осуществления вторая композиция содержит эффективное количество экстракта растительного компонента (например, экстракт *Tiliacora triandra*, включая выращенные гидропонным методом варианты). В другом варианте осуществления вторая композиция содержит увлажняющие средства, смягчительные средства и/или увлажнители и может содержать дополнительные активные добавки или может не содержать дополнительных активных добавок (например, фитол, гликолевую кислоту и/или ниацинамид). В другом варианте осуществления вторая композиция не содержит эффективное количество ретиноидов (например, ретинола) или не содержит ретиноиды (например, ретинол). В некоторых вариантах осуществления первая косметическая композиция для наружного применения может содержать по меньшей мере одно активное вещество в отношении кожи, действие которого улучшает внешний вид и/или здоровье кожи, включая, без ограничения, уменьшение проявления признаков старения кожи (например, возрастного старения, гормонального старения, старения, вызванного окружающей средой, и/или фотостарения). В некоторых вариантах осуществления первое активное вещество может представлять собой вещество (например, малую молекулу, аминокислоту, белок, пептид, нуклеиновую кислоту, экстракт и т.п.), которое повышает выработку коллагена, проколлагена, эластина, глюкозаминогликана (GAG) и/или гиалуроновой кислоты в коже и/или уменьшает пигментацию кожи и/или регулирует (повышает или понижает) липолиз или липогенез в адипоцитах. Активное вещество может представлять собой, без ограничений, вещество, которое улучшает натянутость кожи (например, уменьшает обвисание кожи), уменьшает появление морщин и/или мелких морщинок (например, "гусиных лапок", морщин вокруг губ и т.п.), утолщает истончающуюся кожу, улучшает (например, выравнивает) тон кожи, уменьшает появление локализованных участков пигментации (например, солнечных пятен, веснушек, печеночных пятен, старческих пятен и т.п.), уменьшает появление темных кругов под глазами и/или уменьшает появление целлюлита и т.п. В некоторых вариантах осуществления первая композиция может содержать одно или несколько из следующего: ингибиторы коллагеназы, ингибиторы эластазы, регуляторы повышения/стимуляторы образования коллагена, регуляторы повышения/стимуляторы образования проколлагена, регуляторы повышения/стимуляторы образования эластазы, регуляторы повышения/стимуляторы образования гиалуроновой кислоты, ингибиторы тирозиназы, ингибиторы меланосомной трансферазы, ингибиторы меланогенеза. В некоторых вариантах осуществления активные вещества могут включать в себя одно или несколько из следующего: ретиноиды (например, ретинол и его C_{2-20} сложные эфиры, такие как ретинолпальмитат, ретинолацетат и ретинолпропионат, ретинальдегид, 9-цис-ретиноевая кислота, 13-цис-ретиноевая кислота, полностью трансретиноевая кислота, фитановая кислота, витамин А и сложные эфиры и соли любого из них и т.п.), α -гидроксикислоты (например, гликолевая кислота, молочная кислота, лимонная кислота и т.п.), β -гидроксикислоты (например, салициловая кислота), салицилаты, ингибиторы 5- α -редуктазы (линоленовая кислота, линолевая кислота, финастерид и т.п.), витамины (например, витамины А, В, С, Е и т.п., и их C_{2-20} сложные эфиры), ингибиторы PPAR- γ , противовоспалительные средства (например, ингибиторы TNF- α), антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота, атаксантин, бета-каротин, катехины, куркумин, производные эллаговой кислоты и галловой кислоты (например, пропилгаллат), производные феруловой кислоты (например, этилферулат, ферулат натрия), глутатион (GSH), экстракт зеленого чая, гексилрезорцин, идебенон, α -липовая кислота, ликопен, фитол, фитановая кислота, TDPA и ее сложные эфиры (например, дилаурил), тиогликолевая кислота, 2,3-дигидрокси-2-циклопентен-1-он; розмариновая кислота; дубильная кислота; тетрагидрокуркумин; токоферол и его производные, убихинон, мочевиная кислота и C_{2-20} сложные эфиры любых из них), фитохимические вещества (например, флавоноиды и каротиноиды), фитоалексины, стилбеноиды (например, ресвератрол), растительные компоненты, ингибиторы/стимуляторы обратной реакции конечного продукта усиленного гликозилирования (AGE) (например, TDPA), пурины; соединения, стимулирующие ароматазу (например, ксантин и кофеин и производные), аминокислоты (например, L-аргинин, L-аспарагиновая кислота, L-глутамин, L-глицин, L-лизин, L-гистидин, L-аланин, L-треонин, L-глутаминовая кислота, L-таурин, L-пролин, L-серин и т.п., или их C_{2-20} сложные эфиры или амиды и производные, включая энантиомеры) и их производные (например, карнитин, N-ацетилтирозинамид и т.п.), дипептиды (например, карнозин) и олигопептиды и их C_{2-20} (например, пальмитоил) сложные эфиры или амиды (например, пальмитоила олигопептиды), отшелушивающие средства (например, гликолевая кислота, салициловая кислота, имидоперкарбоновые кислоты, жасмоновая кислота, гентизиновая кислота, 3,6,9-триоксаундекандиовая кислота и т.п., и производные любой из них), кератолитические средства (например, аллантоин, молочная кислота, мочевина и т.п.), вяжущие средства (например, гаммеллис), противозудные средства (например, камфора, ментол и т.п.), средства против угрей (например, салициловая кислота, сера, пероксид бензоила, триклозан и т.п.), стероиды, включая кортикостероиды (например, гидрокортизон) и стеролы (например, β -ситостеролы, фитостеролы, такие как стеролы глицина сои, стеролы граната, стеролы *Brassica campestris*, стеролы канолы и т.п.), изофлавоногликозиды сои (например, генистин, даидзин и глицитин) и агликоны (например, генистеин, даидзеин и глицетеин), де-

пигментирующие средства (например, гидрохинон, экстракт из корня солодки, койевая кислота, ниацинамид и т.п.), пигментирующие средства (например, дигидроксияцетон), вещества, усиливающие барьерные функции (например, керамиды, такие как керамид-2, глицериды, холестерин и его сложные эфиры, альфа-гидрокси- и омега-гидрокси-жирные кислоты и их эфиры и т.п.), ингибиторы сериновых протеаз (например, белки сои), и их комбинации.

В различных неограничивающих вариантах осуществления активное вещество может представлять собой вещество, которое регулирует (например, повышает, понижает, стимулирует, ингибирует и т.п.) экспрессию или активность одного или нескольких из следующего: рецептора ретиноевой кислоты (RAR), X рецептора ретиноида (RXR), карнитин-пальмитоилтрансферазы I (CPT-1), PLOD-2, тимозина- β 4, тенасцина-X, WIPI-1, несприна-2, MAGP-1, тирозиназы, десмоглеинов 1 и 3, факторов роста фибробластов (FGF), паксиллина, коллагена 1, С-реактивного белка (CRP), генетически родственного кальцитонину пептида (CGRP), сиртуинов (белок SIRT1), филбриллина-1, PPAR (например, α , γ и т.п.) рецепторов, стеароида CoA десатуразы (SCD1), адипонектина, фермента циклооксигеназы-2 (COX-2), металлотионеинов, лизил-оксидазы-подобного-1 (LOXL1), β -1-интегрина, цитокинов (например, I-CAM, IFN- γ , IL1- β , IL12, IL6, IL8, IL2, IP10, TNF- α , TNF α и т.п.) гистамина (например, H₁, H₂ и т.п.), жировых перегородок (например, рецептораспорин, бигликан, декорин, дерматопонтин, фибромодулин, фибронектин, галектин-1, ламинин бета 2, лумикан, MAGP-4, мимекан (остеоглицин), нидоген-1, нидоген-2 или проларгин), DICKKOPF-1, паксиллина, рецептора 1 фактора роста фибробластов (FGFR1), альфа-2-адренергического рецептора, бета-адренергического рецептора, фосфодиэстеразы, активатора аденилатциклазы, сериновой протеиназы (например, ингибитор трипсина, нейтрофил-эластаза и т.п.), металло-протеиназы межклеточного вещества (например, желатиназа B), фруктозамин-3-киназы (FN3K или FN3K RP), матриптазы MT/SP1, моноаминоксидазы B (MAOB), факторов роста (например, bFGF, PDGF, VEGF и т.п.), калликреинов тканей человека (KLK, например, KLK-5), кальциневрина и т.п.

В некоторых вариантах осуществления или первая, или вторая композиция содержит C₂₀-C₂₅ терпеновый спирт (например, фитол) или его метаболит (например, фитановую кислоту). В некоторых вариантах осуществления или первая, или вторая композиция содержит ретиноид (например, ретинол или ретинолпальмитат). В некоторых вариантах осуществления или первая, или вторая композиция содержит C₂₀-C₂₅ терпеновый спирт (например, фитол) или его метаболит (например, фитановую кислоту), а другая композиция содержит ретиноид (например, ретинол). В некоторых вариантах осуществления или первая, или вторая композиция содержит C₂₀-C₂₅ терпеновый спирт (например, фитол) или его метаболит (например, фитановую кислоту), а другая композиция содержит ретиноид (например, ретинол). Первую и вторую композиции применяют периодически, последовательным, чередующимся и/или попеременным образом. Обычно попеременный уход за кожей выполняют без перерыва между ними так, чтобы один начинался на следующий день после окончания другого. Обычно первый период времени будет продолжаться от примерно одного дня до примерно одного месяца (или 3-20 дней, или 5-10 дней), и второй период времени будет продолжаться от примерно одного дня до примерно одного месяца (или 3-20 дней, или 5-10 дней). Композиции можно применять в любом порядке (например, за периодом ухода за кожей с использованием фитола следует период ухода за кожей с использованием ретинола или за периодом ухода за кожей с использованием ретинола следует период ухода за кожей с использованием фитола), и способ можно повторять любое дополнительное число раз (например, единожды, дважды, трижды и т.п.) для достижения любого числа поочередных уходов за кожей с использованием упомянутых первой и второй композиций, и в идеальном случае - достаточно долго для достижения видимого улучшения здоровья и/или внешнего вида кожи (например, уменьшения количества и/или глубины морщин и мелких морщин). В некоторых вариантах осуществления уход за кожей продолжается в течение не менее 4 недель, не менее 8 недель, не менее 12 недель или дольше.

В одном аспекте предложен способ уменьшения появления дерматологических признаков старения (например, морщин, и/или мелких морщинок, и/или истончения кожи, и/или уменьшения нежелательной пигментации и гиперпигментации, и/или обвисания кожи и т.д.), и/или улучшения здоровья кожи человека (например, улучшение барьерной функции и т.п.), причем способ включает в себя стадии:

(1) наружное нанесение на область кожи, где требуется такой уход за кожей, эффективного количества (например, массовую долю примерно 0,001-5%) композиции, содержащей C₂₀-C₂₅ терпеновый спирт (например, фитол) или его метаболит (например, фитановую кислоту), в течение первого периода времени (например, 1-31 день, или 3-20 дней, или 5-10 дней, или 7 дней и т.п.); а затем

(2) наружное нанесение на ту же область кожи эффективного количества (например, массовую долю примерно 0,001-5%) композиции, содержащей ретиноид (например, ретинол), в течение второго периода времени (например, 1-31 день, или 3-20 дней, или 5-10 дней, или 7 дней и т.п.).

Стадии можно выполнять в любом порядке. Обычно два периода времени заканчиваются и начинаются в последовательные дни так, что между ними нет промежуточного дня без ухода за кожей. В некоторых вариантах осуществления, однако, может быть заранее определенное число промежуточных дней (например, один, два, три и т.п.) между двумя периодами ухода за кожей. Способ может дополнительно включать повторение стадий (1) и (2) один, два, три, четыре или более дополнительных раз, в

идеальном случае до появления заметного улучшения здоровья и/или уменьшения дерматологических признаков старения кожи. Способ может осуществляться длительно или в течение неограниченного времени в случае продолжающегося ухода за кожей и/или в профилактических целях. В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для уменьшения проявления морщин и/или мелких морщинок, в том числе для уменьшения количества таких морщин и/или мелких морщинок, снижения глубины таких морщин и/или мелких морщинок или для предупреждения развития или прогрессирования таких морщин и/или мелких морщинок. В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для уменьшения нежелательной пигментации кожи, в том числе, без ограничения, уменьшения старческих пятен, веснушек, солнечных пятен и т.п., или для уменьшения пестроты внешнего вида кожи и/или выравнивания тона кожи.

В другом аспекте предложен способ для уменьшения проявления дерматологических признаков старения (например, лечения морщин и/или мелких морщинок, и/или лечения обвисания кожи/улучшения эластичности и/или выравнивания тона кожи, и/или уменьшения нежелательной пигментации), включающий в себя следующие стадии:

(1) наружное нанесение на область кожи, где это требуется, эффективного количества (например, массовую долю примерно 0,001-5%) содержащей фитол композиции в течение первого периода времени (например, 1-31 день, или 3-20 дней, или 5-10 дней, или 7 дней и т.п.); и

(2) наружное нанесение на эту же область кожи эффективного количества (например, массовую долю примерно 0,001-5%) содержащей ретинол композиции в течение второго периода времени (например, 1-31 день, или 3-20 дней, или 5-10 дней, или 7 дней и т.п.); и

(3) повторение стадий (1) и (2) не менее еще одного (например, двух, трех, четырех или более) дополнительного раза (или повторение до появления заметного улучшения).

Стадии (1) и (2) изначально можно выполнять в любом порядке и повторять в том же порядке на стадии (3). Два периода времени могут заканчиваться и начинаться в последовательные дни так, что между ними нет промежуточного дня без ухода за кожей, или между двумя периодами ухода за кожей может быть заранее определенное число промежуточных дней (например, один, два, три и т.п.). Выполнение способа может проводиться в течение не менее одной, двух, четырех, восьми или двенадцати недель или дольше, до появления видимого улучшения, включая продолжающийся длительный или неограниченный период ухода за кожей для поддержания ее состояния и/или для профилактики.

В одном аспекте данного изобретения предложен способ уменьшения дерматологических признаков старения кожи человека, включающий в себя в любом порядке стадии:

(1) наружное нанесение на область кожи, где это требуется (например, кожу лица, шеи, грудной клетки, рук и т.п.), не реже одного раза в день (например, один раз в день на ночь или утром), первой композиции для ухода за кожей, содержащей в физиологически совместимом средстве доставки (например, эмульсии типа масло-в-воде, содержащей массовую долю 0,01-10% эмульгатора) эффективное количество (например, массовую долю от 0,01 до примерно 1%) ретиноида (например, ретинола), в течение первого периода времени от 1 до 31 дня (например, 2-15 дней или семь дней);

(2) осуществление второго метода ухода за кожей в течение второго периода времени продолжительностью от 1 до 31 дня (например, 2-15 дней или 7 дней);

(3) повторение стадий (1) и (2) столько раз (например, четыре или более), сколько достаточно для уменьшения упомянутых дерматологических признаков старения кожи (например, лечения морщин и/или мелких морщинок и/или уменьшения нежелательной пигментации).

В одном варианте осуществления второй метод ухода за кожей включает в себя наружное нанесение на ту же указанную область кожи не реже одного раза в день (например, один раз в день на ночь или утром) второй композиции для ухода за кожей, отличающейся от указанной первой композиции для ухода за кожей (например, она не содержит эффективное количество ретиноида, такого как ретинол), и которая может содержать в физиологически совместимом средстве доставки (например, эмульсии типа масло-в-воде, содержащей массовую долю 0,01-10% эмульгатора) одно или несколько активных в отношении кожи веществ, в том числе, без ограничения, α -гидроксикислоты (например, гликолевую кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту и т.п.) и/или антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, бета-каротин, гексилрезорцин, токоферол и его производные, включая эфиры уксусной кислоты, фитол, фитановую кислоту, и тиодипропионовую кислоту и ее диалкиловые эфиры, включая дилауриловые эфиры), так, например, массовую долю от примерно 0,01 до примерно 10% фитола, массовую долю от примерно 0,01 до примерно 10% гликолевой кислоты и/или массовую долю от примерно 0,01 до примерно 10% тиодипропионовой кислоты или ее эфиров (например, дилауриловых эфиров). Как правило, в практике способа в соответствии с этим вариантом осуществления первый и второй периоды времени являются последовательными, т.е. один период начинается на следующий день после последнего дня другого периода, а в одном конкретном варианте осуществления продолжительность обоих первого и второго периодов времени составляет семь дней.

Как правило, способ повторяют в течение периода времени, достаточного для улучшения здоровья кожи и/или для достижения желаемого уменьшения признаков старения кожи (например, снижения количества или тяжести состояния морщин и/или мелких морщинок, уменьшения обвисания/улучшения

эластичности, утолщения истончающейся кожи, и/или выравнивания тона кожи, и/или уменьшения нежелательной пигментации и т.п.). Это может заключаться в наружном нанесении не реже одного раза в день в течение не менее одной недели, не менее двух недель, не менее четырех недель, не менее восьми недель или более. В некоторых вариантах осуществления композиции наносят непосредственно на определенный участок кожи (т.е. непосредственно на морщину, направленно на пятно с гиперпигментацией, под глазами и т.п.). В некоторых вариантах осуществления первую и/или вторую композицию наносят на кожу в количестве от примерно 0,001 до примерно 100 мг/см², более типично от примерно 0,01 до примерно 20 мг/см² или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/см².

В еще одном аспекте данного изобретения предложен набор, содержащий:

(i) первую композицию, содержащую пригодное для наружного применения средство доставки (например, эмульсию, гель или сыворотку) и эффективное количество (например, массовую долю примерно 0,001-5%) ретиноида (например, ретинол или его сложные эфиры, такие как ацетат, пропионат, пальмитат и т.п., ретинальдегид, ретиноевую кислоту и т.п.); и

(ii) вторую композицию, содержащую пригодное для наружного применения средство доставки (например, эмульсию, гель или сыворотку) и эффективное количество (например, массовую долю примерно 0,001-5%) активного в отношении кожи вещества, такого как антиоксидант, альфа-гидроксикислота, растительный компонент и т.п., включая, например, фитол и/или TDPA (или ее диалкиловые сложные эфиры) и/или гликолевую кислоту; и

(iii) письменные инструкции для наружного применения указанных первой и второй композиций в любом порядке, попеременным образом, например первую композицию наносят не реже одного раза в день в течение первого периода времени и указанную вторую композицию наносят не реже одного раза в день в течение второго периода времени.

В инструкциях может быть дополнительно указано, что попеременный уход за кожей выполняют без перерыва между курсами так, чтобы один начинался на следующий день после окончания другого, или же может быть предложен заранее определенный перерыв (например, один день, одна неделя и т.п.) между концом одного периода ухода за кожей и началом следующего. В инструкциях может быть указано, что первый период времени будет продолжаться от примерно одного дня до примерно одного месяца (или 3-20 дней, или 5-10 дней, или 7 дней) и второй период времени будет продолжаться от примерно одного дня до примерно одного месяца (или 3-20 дней, или 5-10 дней, или 7 дней). В инструкциях также может быть указано, что композиции можно применять в любом порядке (например, за первым периодом ухода за кожей следует второй период ухода за кожей или, в альтернативном случае, за вторым периодом ухода за кожей следует первый период ухода за кожей). В инструкциях также может быть указано, что курсы ухода за кожей можно повторять. В инструкциях может быть определено любое число чередующихся уходов за кожей (например, один, два, три, четыре и более) с использованием указанных первой и второй композиций. В инструкциях может быть указано, что длительность ухода за кожей должна быть достаточной для достижения видимого улучшения здоровья и/или внешнего вида кожи (например, уменьшения количества и/или глубины морщин или мелких морщин, уменьшения нежелательной пигментации и т.п.). В некоторых вариантах осуществления в инструкциях указано, что уход за кожей продолжается в течение не менее 4 недель, не менее 8 недель, не менее 12 недель или дольше. Письменные инструкции могут быть предоставлены на контейнере, на соответствующей упаковке или на сайте в Интернете. В случае размещения инструкций на сайте в Интернете информация о вхождении на сайт будет указана на контейнере или упаковке (включая, например, код QR и т.п.). Первая и вторая композиции могут быть физически отделены одна от другой, например, находиться в разных контейнерах или в разных емкостях внутри одного контейнера. Первая и вторая композиции могут быть предоставлены в количествах, соответствующих такому же заранее определенному числу курсов ухода за кожей (например, эквивалентное число доз). Каждая из первой и второй композиций может находиться в нескольких контейнерах, соответствующих отдельной дозе. Каждая из первой и второй композиций может находиться в контейнерах, несущих на себе письменные инструкции о продолжительности применения каждой композиции. Первая и/или вторая композиции могут дополнительно содержать солнечные фильтры. В еще одном аспекте изобретения предложен продукт для ухода за кожей, включающий в себя контейнер, содержащий первую емкость, содержащую первую композицию для ухода за кожей, и вторую емкость, содержащую вторую композицию для ухода за кожей, отличающуюся от указанной первой композиции для ухода за кожей, первую помпу, сообщающуюся по текучей среде с первой емкостью для выдачи указанной первой композиции для ухода за кожей, и вторую помпу, сообщающуюся по текучей среде со второй емкостью для выдачи указанной второй композиции для ухода за кожей, причем каждая помпа необязательно накрыта съемным колпачком. Контейнер может иметь форму удлиненного цилиндра, имеющего первую помпу и вторую помпу, расположенные на его противоположных концах. Первая и вторая емкости могут отсоединяться друг от друга или быть неразъемными. Контейнер может содержать (например, на своей видимой поверхности или на прикрепленной на ней этикетке) видимые указатели для различения первой и второй емкостей. В одном варианте осуществления указатели могут содержать алфавитно-цифровые символы (например, цифру или букву, указывающие на одну емкость/композицию, и другую цифру или букву, указывающие на другую емкость/композицию). В другом варианте осуществ-

вления указатели могут включать визуальный указатель, такой как различные цвета, рисунки, изображения, картинка и т.п. (например, одним цветом обозначена одна емкость/композиция, а другим цветом обозначена другая емкость/композиция). Также может быть использовано сочетание алфавитно-цифровых указателей и других визуальных указателей. В другом варианте осуществления указатели содержат символ, отличающийся от алфавитно-цифрового символа. Продукт будет, как правило, включать либо на этикетке, упаковке, соответствующем сайте в Интернете и т.п. письменные инструкции для наружного нанесения на область кожи, где это требуется, количества указанной первой композиции для ухода за кожей (например, не реже одного раза в день) в течение первого периода времени, продолжающегося 1-31 день, или 2-15 дней, или 7 дней, с последующим наружным нанесением на указанную область кожи указанной второй композиции для ухода за кожей (например, не реже одного раза в день) в течение второго периода времени, продолжающегося 1-31 день, или 2-15 дней, или 7 дней). В некоторых вариантах осуществления (i) первая композиция может включать пригодное для наружного применения средство доставки (например, эмульсию типа масло-в-воде, содержащую массовую долю 0,01-10% эмульгатора) и эффективное количество (например, массовую долю примерно 0,001-5% или 0,05-1%) ретиноида (например, ретинол или его сложные эфиры, такие как ацетат, пропионат, пальмитат и т.п., ретинальдегид, ретиноевая кислота и т.п.), как правило, ретинола; и (ii) вторая композиция может включать пригодное для наружного применения средство доставки (например, эмульсию типа масло-в-воде, содержащую массовую долю 0,01-10% эмульгатора) и эффективное количество (например, массовую долю примерно 0,001-5% или 0,05-1%) активного в отношении кожи вещества, такого как антиоксидант, альфа-гидроксикислота, растительный компонент и т.п., включая, например, фитол и/или TDPA (или ее диалкиловые эфиры) и/или гликолевую кислоту. Вязкость каждой из первой и второй композиций для ухода за кожей может, например, находиться в пределах от 10000 до 250000 сП (например, от 25000 до 150000 сП или от 50000 до 100000 сП при измерении со скоростью сдвига 10 c^{-1} при 25°C) и может иметь похожее или отличающееся свойство, выбранное из тактильного ощущения, запаха, цвета или другого визуального свойства и/или дающее ощущение охлаждения или согревания. В некоторых вариантах осуществления величина вязкости указанной второй композиции находится в пределах $\pm 50\%$, или $\pm 40\%$, или $\pm 30\%$, или $\pm 20\%$, или $\pm 10\%$, или $\pm 5\%$ от величины вязкости указанной первой композиции. В некоторых вариантах осуществления продукт будет содержать видимые указатели, показывающие каждый день недели, например, напечатанные на этикетке, прикрепленной к контейнеру. Например, продукт может содержать контейнер с наклеенной этикеткой, и на этикетке могут быть буквы, такие как "ПН ВТ СР ЧТ ПТ СБ ВС", напечатанные на ней для указания каждого дня недели. Продукт может сопровождаться наклейкой для размещения пользователем на этикетку с соответствующим днем недели, когда был начат курс ухода за кожей, чтобы это служило напоминанием к поочередной смене первой и второй композиций для ухода за кожей каждую неделю в этот определенный день. В родственном аспекте предложена система, включающая в себя упакованный продукт для ухода за кожей и сервер для отправки извещений по сети (например, мобильной, беспроводной, кабельной, интернетной, спутниковой и т.п.), инструктирующих пользователя упакованного продукта о том, какую из указанных первой или второй композиций для ухода за кожей наносить наружно на указанную кожу. Извещения могут высылаться ежедневно или по меньшей мере в один день в ходе указанного первого периода времени и по меньшей мере в один день в ходе указанного второго периода времени, например, перед началом следующего метода ухода за кожей. Сервер также может быть приспособлен получать дату начала курса ухода за кожей от компьютера пользователя. Система может дополнительно включать в себя компьютер пользователя (например, смартфон и т.п.), удаленный от сервера, для отсылки даты начала в сервер по сети и получения уведомлений от сервера по сети.

Эти и другие аспекты настоящего изобретения будут лучше поняты со ссылкой на следующее подробное описание и прилагаемые варианты осуществления.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой график количества проколлагена I как функции продолжительности ухода за кожей в клетках кожи, обработанных (i) одним фитолом (■) или (ii) одним ретинолом (▲) в течение 16 дней. Из фиг. 1 очевидно, что эффективность действия как ретинола, так и фитола с течением времени падает.

Фиг. 2 представляет собой график выработки проколлагена I в клетках, обработанных (i) одним фитолом в течение 16 дней, (ii) одним ретинолом в течение 16 дней, (iii) одним ретинолом в течение 6 дней, а затем одним фитолом в течение 10 дней, (iv) одним фитолом в течение 6 дней, а затем одним ретинолом в течение 10 дней, а также (v) в необработанных клетках контроля.

Фиг. 3 представляет собой пример календаря одного из вариантов осуществления изобретения, на котором показан возможный чередующийся курс.

Фиг. 4 и 5 представляют собой примеры вариантов осуществления упаковки по настоящему изобретению.

Фиг. 6 представляет собой логическую схему оповещения пользователя продукта согласно данному изобретению о том, какая из двух композиций для ухода за кожей должна применяться в определенный

день.

Фиг. 7 и 8 представляют собой примеры другого варианта осуществления упаковки по данному изобретению, имеющей в одном контейнере две емкости, которые не отделяются одна от другой и каждая из которых наполнена разной композицией для ухода за кожей.

Фиг. 9-11 представляют собой виды в разрезе варианта осуществления упаковки по данному изобретению, показывающие работу каждой помпы с целью выдачи первой косметической композиции из первой емкости с использованием первой помпы (фиг. 10) и выдачи второй косметической композиции из второй емкости с использованием второй помпы (фиг. 11).

На фиг. 12А и 12В проиллюстрированы варианты осуществления данного изобретения, где две композиции содержатся в разных емкостях в одном контейнере, где на контейнере есть обозначения с использованием алфавитно-цифрового символа, однозначно обозначающего каждый контейнер (в данном случае "1" и "2").

На фиг. 12А также показан указатель, указывающий все дни недели, которые видны снаружи контейнера.

На фиг. 12В проиллюстрирован вариант осуществления фиг. 12А, в котором кольцевая наклейка размещена на том дне недели, когда был начат курс ухода за кожей (в данном случае - понедельник или "ПН" ("М")).

Упаковка или этикетка снаружи контейнера может содержать разные цвета или рисунки или иметь другие видимые изображения для обозначения контейнеров 14 и 16, как показано на фиг. 12А и 12В разной штриховкой.

Фиг. 13 представляет собой график изменения количества гиалуроновой кислоты в процентах по сравнению с контролем, выработанной в клетках фибробласта кожи человека под воздействием (А) десяти дней обработки экстрактом *Tiliacora triandra*, выращенной гидропонным способом, (В) десяти дней обработки ниацинамидом, (А+В) десяти дней обработки *Tiliacora triandra* и ниацинамидом, (В/А) пяти дней обработки *Tiliacora triandra*, а затем пяти дней обработки ниацинамидом и (В/А) пяти дней обработки ниацинамидом, а затем пяти дней обработки *Tiliacora triandra*. Значком "*" обозначены столбцы данных со статистически значимым изменением.

Фиг. 14 представляет собой график изменения количества гиалуроновой кислоты в процентах по сравнению с контролем, выработанной в клетках фибробласта кожи человека под воздействием (1) десяти дней обработки ретинолом ("А"), (2) десяти дней обработки *coelus* ("В"), (3) десяти дней обработки ретинолом и *coelus* ("А+В"), (4) пяти дней обработки ретинолом, а затем пяти дней обработки *coelus* ("А/В") и (5) пяти дней обработки *coelus*, а затем пяти дней обработки ретинолом ("В/А"). Значком "*" обозначены столбцы данных со статистически значимым изменением.

Фиг. 15 представляет собой график изменения количества гиалуроновой кислоты в процентах по сравнению с контролем, выработанной в клетках фибробласта кожи человека под воздействием (1) десяти дней обработки ниацинамидом ("А"), (2) десяти дней обработки гликолевой кислотой ("В"), (3) десяти дней обработки ниацинамидом и гликолевой кислотой ("А+В"), (4) пяти дней обработки ниацинамидом, а затем пяти дней обработки гликолевой кислотой ("А/В") и (5) пяти дней обработки гликолевой кислотой, а затем пяти дней обработки ниацинамидом ("В/А"). Значком "*" обозначены столбцы данных со статистически значимым изменением.

Фиг. 16 представляет собой график изменения количества гиалуроновой кислоты в процентах по сравнению с контролем, выработанной в клетках фибробласта кожи человека под воздействием (1) десяти дней обработки КТФК ("А"), (2) десяти дней обработки экстрактом *Tiliacora triandra* ("В"), выращенной гидропонным способом, (3) десяти дней обработки КТФК и *Tiliacora triandra* ("А+В"), (4) пяти дней обработки КТФК, а затем пяти дней обработки *Tiliacora triandra* ("А/В") и (5) пяти дней обработки *Tiliacora triandra*, а затем пяти дней обработки КТФК ("В/А").

Фиг. 17 представляет собой график изменения количества гиалуроновой кислоты в процентах по сравнению с контролем, выработанной в клетках фибробласта кожи человека под воздействием (1) десяти дней обработки гликолевой кислотой ("А"), (2) десяти дней обработки экстрактом *Tiliacora triandra* ("В"), выращенной гидропонным способом, (3) десяти дней обработки гликолевой кислотой и *Tiliacora triandra* ("А+В"), (4) пяти дней обработки *Tiliacora triandra*, а затем пяти дней обработки гликолевой кислотой ("А/В") и (5) пяти дней обработки гликолевой кислотой, а затем пяти дней обработки *Tiliacora triandra* ("В/А"). Значком "*" обозначены столбцы данных со статистически значимым изменением.

Фиг. 18 представляет собой график изменения количества гиалуроновой кислоты в процентах по сравнению с контролем, выработанной в полнослойных 3D моделях под воздействием (1) десяти дней обработки гликолевой кислотой ("А"), (2) десяти дней обработки экстрактом *Tiliacora triandra* ("В"), выращенной гидропонным способом, (3) десяти дней обработки гликолевой кислотой и *Tiliacora triandra* ("А+В"), (4) пяти дней обработки гликолевой кислотой, а затем пяти дней обработки *Tiliacora triandra* ("А/В") и (5) пяти дней обработки гликолевой кислотой, а затем пяти дней обработки *Tiliacora triandra* ("В/А"). Значком "*" обозначены столбцы данных со статистически значимым изменением.

Фиг. 19 представляет собой график изменения количества проколлагена I типа в процентах по сравнению с контролем, выработанного в клетках фибробласта кожи человека под воздействием (1) десяти

дней обработки ретинолом ("A"), (2) десяти дней обработки *Coleus forskohlii* ("B"), (3) десяти дней обработки ретинолом и *Coleus forskohlii* ("A+B") и (4) пяти дней обработки *Coleus forskohlii*, а затем пяти дней обработки ретинолом ("B/A"). Значком "*" обозначен столбец данных со статистически значимым изменением.

Фиг. 20 представляет собой график изменения количества проколлагена I типа в процентах по сравнению с контролем, выработанного в клетках фибробласта кожи человека под воздействием (1) десяти дней обработки фитолом ("A"), (2) десяти дней обработки ретинолом ("B"), (3) пяти дней обработки фитолом, а затем пяти дней обработки ретинолом ("A/B") и (4) пяти дней обработки ретинолом, а затем пяти дней обработки фитолом ("B/A"). Значком "*" обозначены столбцы данных со статистически значимым изменением.

Подробное описание изобретения

В данном документе раскрыты подробные варианты осуществления настоящего изобретения; однако следует понимать, что раскрытые варианты осуществления являются всего лишь иллюстрацией изобретения, которое может быть воплощено в различных формах. Кроме того, каждый из примеров, приведенных в связи с различными вариантами осуществления изобретения, предназначен для иллюстрации, а не для ограничения. Поэтому конкретные структурные и функциональные детали, раскрытые здесь, не должны интерпретироваться как ограничивающие, но только как репрезентативная основа для обучения специалиста в данной области с целью разнообразного использования настоящего изобретения. Все приведенные здесь проценты относятся к массовым долям конкретного компонента по отношению ко всей композиции, включая средство доставки, если не указано иное. Понятно, что сумма всех массовых долей (в %) отдельных компонентов в композиции не будет превышать 100%. Если не указано иное, содержание любого ингредиента (включая активные и неактивные ингредиенты) в композиции может составлять примерно 0,0001-50%, или 0,001-20%, или 0,01-10%, или 0,1-5% от веса композиции.

Предполагается, что все термины в данном контексте используются в их обычном значении, если не указано иное. Фразы "физиологически приемлемые" или "физиологически совместимые" используются взаимозаменяемо с "пригодные для наружного применения", и "пригодные для косметического применения", и "пригодные с точки зрения дерматологии" и предназначены обозначать то, что определенный компонент обычно считается безопасным и нетоксичным при нанесении на наружные покровы человека (например, кожу) в применяемых количествах.

Используемый здесь термин "предупреждать" включает в себя задержку или замедление возникновения или прогрессирования определенного признака старения кожи.

Фраза "нуждающийся в этом индивидуум" относится к человеку, который может извлечь выгоду из улучшения внешнего вида или здоровья кожи, включая мужчин или женщин. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в этом индивидуум представляет собой женщину.

Термин "кожа" включает в себя, без ограничения, губы, кожу лица, рук, кистей рук, шеи, черепа и грудной клетки. В используемом здесь значении термин "в основном состоит из" предназначен ограничивать изобретение определенными материалами или стадиями и теми материалами и стадиями, которые не имеют значительного влияния на основные и новые характеристики заявленного изобретения, как можно понять при прочтении этого описания.

Определение конкретного активного вещества как обладающего определенным действием не является ограничивающим, если не указано иное, и не препятствует тому, чтобы то же вещество обладало дополнительными видами действия. Например, в данном документе TDPA перечислен в ряду "антиоксидантов", но о нем также известно, что он является эффективным средством для осветления кожи. Аналогичным образом, гексилрезорцин в данном документе также определен как "антиоксидант", но он также известен своим антимикробным, антисептическим и анестетическим действием, и также считается средством для осветления кожи. Подразумевается, что ссылка на "C₂₋₂₀ сложные эфиры" активных веществ включает в себя сложные эфиры, образованные C₂₋₂₀ углеводородными спиртами и карбоксильными группами активных веществ - объектов изобретения, или сложные эфиры, образованные C₂₋₂₀ углеводородными карбоновыми кислотами и спиртовыми группами активных веществ - объектов изобретения. Аналогичным образом, подразумевается, что "C₂₋₂₀ амиды" активных веществ также включают в себя амиды, образованные C₂₋₂₀ углеводородными аминами и карбоксильными группами активных веществ - объектов изобретения, или амиды, образованные C₂₋₂₀ углеводородными карбоновыми кислотами и аминогруппами активных веществ - объектов изобретения. C₂₋₂₀ сложные эфиры и амиды включают в себя, без ограничения, C₂₋₆ сложные эфиры и амиды, C₇₋₁₁ сложные эфиры и амиды и C₁₂₋₂₀ сложные эфиры и амиды. Углеводороды могут быть алифатическими, ароматическими или частично ароматическими и алифатическими. Углеводороды могут быть насыщенными или содержать одну или несколько ненасыщенных (например, олефиновых) связей. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₂₀ сложные эфиры или амиды могут представлять собой ацетил, пропил, лаурил, пальмитат, пальмитоил и т.п. В некоторых вариантах осуществления "C₂₋₂₀ сложные эфиры или амиды" включают алифатический C₁₆ углеводород с неразветвленной цепью. Настоящее изобретение охватывает применение всех C₂₋₂₀ сложных эфиров всех активных веществ, описываемых в данном документе, которые имеют реакционноспособные гидроксильные или карбоксильные функциональные группы. Изобретение также охватывает применение всех

C₂₋₂₀ амидов всех активных веществ, описываемых в данном документе, которые имеют реакционноспособные (т.е. вступающие в реакцию) аминные или карбоксильные функциональные группы. Изобретение также охватывает физиологически приемлемые соли (например, соли присоединения кислоты, карбоксилатные соли и т.д.) любого из указанных в настоящем изобретении активных веществ. Соли соединений, которые могут быть использованы в соответствии с данным изобретением, можно выбирать из солей щелочных или щелочноземельных металлов или из солей цинка, магния или стронция, солей органических аминов или солей четвертичного аммония. Соли соединений в соответствии с данным изобретением можно выбирать из солей минеральной или органической кислоты, особенно гидрохлоридов, гидробромидов или цитратов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены по меньшей мере две отдельные композиции, каждая из которых отличается характером или содержанием по меньшей мере одного своего активного ингредиента.

Активное вещество ("активное вещество для ухода за кожей"), как правило, диспергировано или растворено в физиологически приемлемом носителе (или разбавителе или средстве доставки). В различных вариантах осуществления любая из композиций для наружного применения данного изобретения (включая первую и/или вторую и т. д.) может содержать эффективное количество одного из следующего:

- ретиноиды, включая ретинол и его C₂₋₃₆ сложные эфиры (например, ацетат, пальмитат);
- аскорбиновая кислота и ее соли и C₂₋₃₆ сложные эфиры (например, пальмитат, тетрагексилдецил и т.п.);
- токоферол и его C₂₋₃₆ сложные эфиры (например, токоферолацетат);
- гликолевая кислота и ее соли (например, гликолят натрия или аммония) или C₂₋₃₆ сложные эфиры;
- молочная кислота и ее соли (лактат натрия или аммония) или C₂₋₃₆ сложные эфиры (например, мистил);
- гексилрезорцин;
- ниацинамид;
- тиодипропионовая кислота и ее соли и C₂₋₃₆ сложные эфиры (например, моно- и дилауриловые эфиры);
- фитол и его C₂₋₃₆ сложные эфиры;
- пептиды (например, гидролизованный пшеничный глютен, гидролизованный рисовый белок, тетрапептид-4 и т.п.);
- пальмитоила олигопептиды (например, пальмитоила тетрапептиды, пальмитоила пентапептиды и т.п.);
- пальмитоила лизил аминвалероил лизин (KavaK);
- керамиды (например, керамид-2);
- L-4-тиазолилаланин;
- цис-6-ноненол;
- N-ацетиламинокислоты (например, N-ацетилтирозинамид);
- мезилоксибензилизобутилбензолсульфонамид;
- циннамидобензилпиперидинилэтоксипропилбензамид;
- кофеин;
- гиалуроновая кислота и соли (например, гиалуронат натрия) и салициловая кислота и ее производные (например, C₂₋₃₆ сложные эфиры).

В некоторых вариантах осуществления любая из композиций данного изобретения (например, первая, вторая и т.п.) может содержать одно или несколько из следующего: ацетилгексапептид-3, ацетилтрифторметилфенилвалилглицин, ацетилтирозинамид, аденозин, аллантоин, полностью транс-ретиноевую кислоту, альфа-липоевую кислоту, альфа-изометил ионон, аминокислоты (аргинин, глутамат, глицин, лизин и т.п.), гликолят аммония, апиогенин, арабиногалактан, аскорбиновую кислоту, аскорбилглюкозид, аскорбилпальмитат, аспарагиновую кислоту, астаксантин, ателоколлаген, азулен, бета-глюканы, биофлавоноиды, Биосахарид-гум-1, биотин, бутилфенилметилпропиональ, кофеин, пантотеин-сульфонат кальция, пантотенат кальция, карнитин, карнозин, керамид-2, хлорфенезин, циннамидобензилпиперидинилэтоксипропилбензамид, цис-6-ноненол, цитраль, цитронеллол, коллоидную платину, пептиды меди, кумарин, даидзеин, DHT (дигидротестостерон или 5 α -дигидротестостерон), дилаурилтиодипропионат, диметилэтанолламин (DMEA), стеароилглутамат динатрия, дитиолан-3-пентановую кислоту, эллаговую кислоту, эвгенол, фарнезилацетат, феруловую кислоту и производные (этилферулат, ферулат натрия и т.п.), финастерид, галактоарабинан, гамма-аминомасляную кислоту (GABA), генистин, гераниол, глюкозамин, глутамин, глутатион, масло глицина сои, гликолевую кислоту, гексамидин, гексапептид-2, гексилрезорцин, секретирующую HGH клетку, гиалуроновую кислоту (HA) и соли, гидролизованный рисовый белок, гидролизованный соевый белок, гидролизованный пшеничный глютен, гидролизованный пшеничный белок, гидрохинон, гидроксиэтилпиперазинэтансульфоновую кислоту, гидроксиизогексил-3-циклогексенкарбоксальдегид, 6-гидрокси-2,5,7-тетраметилхроман-2-карбоновую кислоту, идебенон, изоевгенол, латанопрост, лимонен, линалоол, лизинкарбоксиметилцистеинат, тетрапептиды (например, Lys-Thr-Phe-Lys), лизил аминвалероил лизин, аскорбилфосфат магния, малахит (экстракт антиоксиданта), мезилоксибензилизобутилбензолсульфонамид, миноксидил, N-гидроксисукцинимид, ниацинамид, нененол, оризанол, оксотиазолидинкарбоновую кислоту, пальмитоила лизил аминвалеро-

ил лизин (KavaK), пальмитоила олигопептид, пальмитоила пентапептид (матриксил), пальмитоила пентапептид-3, пальмитоила пентапептид-4, пальмитоила тетрапептид, пальмитоила тетрапептид-7, пальмитоила тетрапептид-10, пантенол, триацетат пантетины, пентаэритритила тетра-ди-трет-бутилгидрокси-гидроциннамат, флоретин, фитол, фитостеролы, фильтрат *Pichia Reptone*, полифенольные антиоксиданты, прополис, пикногенол, пиридоксина гидрохлорид, кверцетин, ресвератрол, ретиноальдегид, ретиноевую кислоту, ретинол, ретинилпальмитат, маточное молочко, рутин, изомерат сахаридов, салициловую кислоту, салицилоилфитосфингозин, хондроитин сульфат натрия, гиалуронат натрия, почвенные минералы, сфинголипиды, сфингозин, сахарные амины, супероксиддисмутаза, тетрагексилдецилакорбат, тетрапептид-4, тиазолилаланин, тиодипропионовую кислоту, токоферол, токоферолацетат, третиноин, триоксаундекандионовую кислоту, убихинон (CoQ10), витамин А, витамин В3, витамин Е (токоферол), ксиминовую кислоту, цинк и цинк пиритион.

В некоторых вариантах осуществления одна композиция содержит C_{20} - C_{25} терпеновый спирт (например, фитол) или его метаболит, образующийся в тканях человека (например, фитановая кислота). В некоторых вариантах осуществления одна композиция содержит ретиноид (например, витамин А, ретинол, ретинилацетат, ретинил, пропионат, ретинилпальмитат, ретин-А, ретиноевую кислоту, ретиноальдегид и т.п.).

В некоторых вариантах осуществления первая и вторая композиции будут отличаться содержанием в них по меньшей мере одного активного компонента. Тем не менее в некоторых вариантах осуществления содержание активного вещества в первой и второй композициях будет одинаковым при условии, что между ними есть другие различия (например, они отличаются характером или содержанием другого активного вещества).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна композиция (например, первая композиция) может содержать ретинол (или сложный эфир), а вторая композиция может либо не содержать, либо практически не содержать ретинол (или сложный эфир), что подразумевает, что его содержание ниже, чем эффективное количество, или может содержать ретинол (или сложный эфир) в количестве, большем или меньшем, чем количество, содержащееся в первой композиции.

Две разные композиции образуют основу двух разных методов ухода за кожей, причем каждый из них осуществляют в течение ограниченного периода времени, как правило, заранее определенного периода времени, после которого выполняют другой уход за кожей в течение ограниченного, как правило, заранее определенного периода времени. Этот способ можно повторять любое число раз для улучшения здоровья и/или внешнего вида кожи человека, при этом предпочтительно преодолевается или снижается эффект от явлений сенсибилизации или невосприимчивости, которые развиваются в отношении активного вещества для ухода за кожей, включая уход за кожей с использованием ретиноидов и/или фитола. Этот способ таким же образом можно применять с использованием трех, четырех, пяти, шести или семи (или более) разных композиций.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, считают, что способы согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения обеспечивают многочисленные преимущества при уходе за кожей путем активации рецепторов X ретиноидов (RXR), рецептора, активируемого пролифератором перокси-сом (PPAR), и/или рецепторов ретиноевой кислоты (RAR). Путем активации этих рецепторов и чувствительных генов стимулируют клеточные функции во многих компонентах кожи, таких как эпидермис, дерма, сальные железы, меланоциты, клетки Лангерганса и волосяные фолликулы, при этом попеременное применение позволяет восстанавливать чувствительность кожи. В некоторых вариантах осуществления активные вещества, включая ретиноид (например, ретинол) и C_{20} - C_{25} терпеновый спирт (например, фитол) или их метаболиты, образующиеся в тканях человека (например, фитановая кислота), разделяют по меньшей мере один общий механизм действия, включая, без ограничения, воздействие на RXR, PPAR и/или RAR.

Фитол и его производные (например, C_{1-20} простые и сложные эфиры) принадлежат к классу соединений, который можно назвать C_{20} - C_{25} терпеновыми спиртами. Производные фитола данного изобретения могут соответствовать структурным формулам, приведенным в публикации WO 2001/066080 и патенте США № 7960437, раскрытие которых таким образом включено в описание ссылкой. Считается также, что фитановая кислота является полезным производным фитола. Пригодные производные фитола включают, без ограничения, C_{1-20} углеводородные сложные эфиры, образующиеся при этерификации фитола C_{1-20} карбоновой кислотой, или C_{1-20} углеводородные сложные эфиры, образующиеся при этерификации фитановой кислоты C_{1-20} углеводородным спиртом. Изобретение охватывает применение фитола, а также производных фитола (сложных эфиров, простых эфиров и т.п.), предшественников фитола и метаболитов фитола (включая фитановую кислоту). Метаболические предшественники фитола представляют собой соединения, из которых фитол может быть образован под действием ферментов, присутствующих в тканях человека, в частности в коже. Метаболиты фитола представляют собой соединения, образованные под действием ферментов в тканях человека, особенно в коже, на фитол. В некоторых вариантах осуществления массовая доля фитола в композиции настоящего изобретения будет составлять, например, от примерно 0,001 до примерно 10 вес.% в пересчете на общий вес композиции. Как правило, содержание фитола (в массовых долях) может составлять от примерно 0,01 до примерно 5% и особенно

типично от примерно 0,1 до примерно 1% в пересчете на общий вес композиции.

Термин "ретиноид" включает (1) ретинол; (2) сложные эфиры ретинола и карбоновых кислот с 1-24 атомами углерода, такие как ретинилацетат, ретинилпропионат, ретинилбутират, ретинилоктаноат, ретиниллаурат, ретинилпальмитат, ретинилолеат, ретиниллинолеат и подобные им; (3) сложные эфиры ретинола, имеющие в своем составе альфаоксикарбоновую кислоту; (4) производные ретинола-простые эфиры, включая C_{1-24} алкиловый простой эфир, простые эфиры, полученные из гликолевой кислоты, а также гликолятов и амидов, такие как простой эфир ретинилгликолил; (5) ретинальдегид; (6) ретиновую кислоту; (7) сложные эфиры ретиновой кислоты и спиртов с 1-24 атомами углерода; (8) изотретиноин, а также искусственные аналоги ретиноидов, и производные вышеуказанного, а также другие соединения, способные связываться с RAR рецепторами; (9) цис- и транс-изомеры вышеуказанных ретиноидов; (10) соли вышеуказанных ретиноидов и (11) смеси любых вышеуказанных соединений. Предпочтительным ретиноидом для применения в композиции согласно настоящему изобретению является ретинол, включая цис- или транс-изомер ретинола, как правило, транс-изомер. В некоторых вариантах осуществления массовая доля ретиноида (например, ретинола) в композиции данного изобретения может составлять от примерно 0,001 до примерно 10% в пересчете на общий вес композиции. Как правило, содержание ретиноида (например, ретинола) составляет от примерно 0,01 до примерно 5% или от примерно 0,1 до примерно 2,5% в пересчете на общий вес композиции. Содержание ретиноида может изменяться без отхода от объема настоящего изобретения в зависимости от действенности ретиноида.

В данном изобретении предложены способы, которые улучшают и/или поддерживают здоровье кожи и/или улучшают внешний вид одного или нескольких признаков дерматологического старения при наружном нанесении на наружные покровы человека (кожу, губы, ногти, волосы и т.п.), в особенности на кожу, такую как кожа лица. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две отдельные композиции, в которых одна композиция содержит антиоксидант, такой как C_{20} - C_{25} терпеновый спирт (например, фитол), а другая композиция содержит другое активное вещество для ухода за кожей, такое как ретиноид (например, ретинол), наносят наружно на одну и ту же область кожи последовательным, чередующимся или попеременным образом.

Два или более метода ухода за кожей, как правило, включают в себя (1) наружное нанесение (обычно не реже одного раза в день) первой композиции, содержащей первый активный ингредиент, в течение первого периода времени; и (2) наружное нанесение (обычно не реже одного раза в день) второй композиции, содержащей второй активный ингредиент, в течение второго периода времени; и (3) необязательно, повторение стадий (1) и (2) один или более раз. Первая и вторая композиции могут содержать по меньшей мере один активный ингредиент, который отличается от другого ингредиента, или он присутствует в другом количестве. В некоторых вариантах осуществления первая композиция содержит фитол. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция содержит фитол. В некоторых вариантах осуществления первая композиция содержит ретинол. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция содержит ретинол. В некоторых вариантах осуществления первая композиция содержит фитол, а вторая композиция не содержит фитол или его содержится меньше, чем в первой композиции. В некоторых вариантах осуществления первая композиция содержит ретинол, а вторая композиция не содержит ретинол, а вторая композиция не содержит ретинол или его содержится меньше, чем в первой композиции. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция содержит фитол, а первая композиция не содержит фитол или его содержится меньше, чем во второй композиции. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция содержит ретинол, а первая композиция не содержит ретинол или его содержится меньше, чем во второй композиции.

В некоторых вариантах осуществления первую композицию наносят наружно на кожу не реже одного раза в день (например, единожды, дважды или трижды в день и т.п.) в течение периода времени от 1 до 31 дня (например, 1-5 дней), или от 3 до 20 дней, или от 5 до 10 дней, или примерно неделю. В некоторых вариантах осуществления вторую композицию наносят наружно на ту же область кожи не реже одного раза в день (например, единожды, дважды или трижды в день и т.п.) в течение периода времени от 1 до 31 дня (например, 1-5 дней), или от 3 до 20 дней, или от 5 до 10 дней, или примерно неделю. В некоторых вариантах осуществления уход за кожей с использованием второй композиции начинается по истечении заранее определенного времени после окончания первого периода времени, в том числе на следующий день, или через два, три или более дней (например, через пять дней или одну неделю), причем в течение этого времени индивидуум по выбору может не производить ухода за кожей или может осуществлять уход за кожей, отличающийся от использования первой и второй композиций. В некоторых вариантах осуществления уход за кожей с использованием первой композиции начинается по истечении заранее определенного времени после окончания второго периода времени, в том числе на следующий день, или через два, три или более дней (например, через одну неделю), причем в течение этого времени индивидуум по выбору может не производить ухода за кожей или может осуществлять уход за кожей, отличающийся от использования первой и второй композиций. В некоторых вариантах осуществления уход за кожей с использованием второй композиции начинается на следующий день после окончания первого периода времени. В некоторых вариантах осуществления уход за кожей с использованием первой композиции начинается на следующий день после окончания второго периода времени. В раз-

личных вариантах осуществления режим ухода за кожей будет включать следующее: АВ, АВА, АВАВ, АВАВА или АВАВАВ и т.п. В различных вариантах осуществления режим ухода за кожей будет включать следующее: ВА, ВАВ, ВАВА, ВАВАВ, ВАВАВА и т.п., где "А" представляет собой первый период ухода за кожей с использованием первой композиции, а "В" представляет собой второй период ухода за кожей с использованием второй композиции. Различные виды ухода за кожей могут продолжаться, пока не будет наблюдаться положительный эффект на коже, или далее. Режим ухода за кожей может иметь следующий вид $(AB)_{n+1}$ или $(BA)_{n+1}$ где "n" является целым числом, указывающим на число раз повторения способа. Например, "n" может быть 1, 2, 3 и т.д., вплоть до 100 или более. Рассмотрим фиг. 3, где показано расписание для возможного первого периода ухода за кожей "А" и второго периода ухода за кожей "В". В этом варианте осуществления период ухода за кожей "А" продолжается 7 дней и период ухода за кожей "В" продолжается 7 дней. В другом варианте осуществления период ухода за кожей "А" продолжается 5 дней и период ухода за кожей "В" продолжается 2 дня.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения третий метод ухода за кожей, такой как наружное нанесение композиции, содержащей активное вещество, отличающейся от указанных первой и второй композиций, может также применяться в последовательности вместе с первым и вторым методами ухода за кожей. Третью композицию можно наносить не реже одного раза в день в течение третьего периода времени согласно критериям, описанным выше. В различных вариантах осуществления режим ухода за кожей будет включать следующее: АВС, АВСА, АВСАВ, АВСАВС и т.п. и все перестановки в нем, где "А" представляет собой первый период ухода за кожей с использованием первого метода ухода за кожей, "В" представляет собой второй период ухода за кожей с использованием второго метода ухода за кожей и "С" представляет собой третий режим ухода за кожей с использованием третьего метода ухода за кожей. По существу не существует предела числу методов ухода за кожей, которые могут применяться, или комбинаций/перестановок в порядке применения этих методов ухода за кожей. Например, уход за кожей может включать в себя два, три, четыре, пять, шесть, семь или более различных уходов за кожей, где каждый из них, как правило, применяют не реже одного раза в день в течение периода от 1 до 31 дня. В некоторых вариантах осуществления любая из композиций данного изобретения может содержать любое активное вещество для ухода за кожей человека. В некоторых вариантах осуществления любая из композиций данного изобретения может не содержать какое-либо активное вещество для ухода за кожей человека, которое присутствует в какой-либо другой из композиций данного изобретения. В некоторых вариантах осуществления любая из композиций может включать (или может не включать) активный ингредиент, выбранный из гликолевой кислоты (и ее солей), тиодипропионовой кислоты (TDPA) или ее эфиров (например, моно- и диэфиров лаурилового спирта), гексилрезорцина, ниацинамида или растительного экстракта из растений рода *Eclipta* (например, *Eclipta prostrata*), *Portulaca* (например, *Portulaca grandiflora*), *Tiliacora* (например, *Tiliacora triandra*) или *Melicope* (например, *Melicope hayesii* и/или *Melicope ellyarana*) и т.п. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент активирует рецепторы X ретиноидов (RXR), рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR), и/или рецепторы ретиноевой кислоты (RAR). В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент не активирует рецепторы X ретиноидов (RXR), рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR), и/или рецепторы ретиноевой кислоты (RAR).

В некоторых вариантах осуществления композиции данного изобретения (например, первая и/или вторая композиции и т.п.) будут содержать биологический экстракт. Экстракт может представлять собой экстракт растения, дрожжей, грибов и т.п. Экстракт может быть сделан из корней и/или надземных частей растения, включая, без ограничения, стебли, ветви, кору, листья, цветки, семена, корни, плоды, корневища, лозы и т.п. Другие биологические материалы, такие как мед, также могут быть полезными. Экстракты включают перемолотые или размельченные растительные материалы, а также закваски, лизаты и изоляты. Без ограничения объема изобретения, предполагается, что экстракты из следующего могут быть полезными:

Abies pindrow, *Abrus fruticulosus*, *Abutilon indicum*, *Acai*, *Acacia catechu*, *Acacia dealbata*, *Acacia melanoxylon*, *Acer Saccharinum*, *Acer Saccharum* (клён американский), *acidopholus*, *aesculus*, семена *Aesculus hippocastanum* (конского каштана), *Aframomum melegueta*, *Agaricus*, агавы, пеньки, водоросли, *Alisma orientale*, *Allamanda cathartica*, мандаль, алоэ, сок листьев *Aloe barbadensis*, листья *Alpinia galanga*, *Amomum melegueta*, *Amorphophallus campanulatus* (корневище/корень),

плод *Ananas sativus* (ананас), *Anogeissus latifolia*, *Anthemis nobilis* (цветки), *Antidesma bunis*, яблочный экстракт, ядра плодов абрикоса, *Aradirachta indica*, *Archidendron clypearia*, *Arctostaphylos viscida*, *Argania spinosa*, ядра плодов *Argania spinosa*, *Aribodopsis Thaliana*, цветки арники, *Ascophyllum Nodosum*, *Asmunda japonica*, *Asparagopsis*, *Atriplex portulacoides*, *Averrhoa carambola*, *Azadirachta indica* (азадирахта индийская), *Basella alba*, толокнянка обыкновенная, экстракт толокнянки обыкновенной, *Berchemia lineata* (листья), *Beta vulgaris*, лизат *Bifida Ferment*, экстракт березовой коры, цветки померанца, клопогон кистевидный (*Cimicifuga racemosa*), черный мед, ферментированный черный чай, *Boswellia serrata*, кануста декоративная, *Brassica Napus*, *Breynia fruticosa*, корень *Bupleurum falcatum*, *Butea frondosa*, *Butea monosperma*, масло *Butyrospermum Parkii*, *Caesalpinia sappan* Linn, *Calatropis gigantean*, *Calendula officinalis*, *Callistephus chinensis*, *Calotropis gigantea*, *Camelina sativa*, листья *Camellia oleifera*, листья *Camellia sinensis*, *Cananga odorata*, *Capsicum annuum*, экстракционное эфирное масло *Capsicum frutescens*, плод *Carica papaya* (напайа), морковь, кешью, *Castanea sativa*, *Cayratia japonica*, кедр, *Cedrelopsis grevei*, *Cedrus deodara*, *Celosia argentea*, *Centella asiatica*, *Ceratonia siliqua* (рождество дерево), цветки *Cereus grandiflorus* (кактус), *Chalara microspora*, ромашка аптечная, цветки *Chamomilla recutita* (ромашка лекарственная), семена каштана, *Chlorella vulgaris*, *Chondrus crispus*, корень *Cimicifuga racemosa*, корица, *Cistanche tubulosa*, *Cistus ladaniferus* L., *Citronella*, *Citrus aurantium*, плоды *Citrus aurantium dulcis* (апельсина), кожура *Citrus aurantium dulcis*, плоды *Citrus Limon* (лимона), *Citrus Medica Limonum*, кожура *Citrus Reticulata*, *Clerodendron fragrans*, *Clerodendron lindleyi*, *Clerodendrum floribundum*, *Clinacanthus nutans*, *Clintonia borealis*, экстракт *Clitoria ternatea* Linn, цветки гвоздики душистой, *Coccinia grandis*, *Cocculus glaucescens*, сок плода *Cocos nucifera* (кокоса), семена *Coffea arabica* (кофе), кола, семена *Cola nitida*, окопник лекарственный, *Coleus forskohlii*, *Commersonia bartramia*, *Commiphora*, *Copernicia cerifera cera*, *Corallina officinalis*, плоды *Crataegus monogyna*, *Crithmum maritimum*, цветки крокуса, плоды огурца, плоды *Cucumis sativus* (огурца), *Curcuma longa*, *Curcuma Xanthorrhiza*, *Cymbopogon flexuosus*, *Cymbopogon nardus*, корень *Daucus carota sativa* (моркови), *Dendranthema indicum*, *Derris scandens*, *Desmanthus illinoensis*, *Dianella ensifolia*, *Dodonaea petiolaris*, *Dodonaea viscosa*, *Duboisia myoporoides*, *Eclipta prostrata*,

эдельвейс, *Ehretia acuminata*, *Emblica officinalis*, лаванда английская, кора *Eperua falcata*, *Equisetum arvense*, *Equisetum Arvense* (хвощ), *Eremophila mitchelli*, *Erthrina flabelliformis*, *Erythrina indica*, *Erythrina flabelliformis*, *Erythrina indica*, цветки *Eugenia caryophyllus*, *Eurya groffii*, масло энотеры, *Evernia furfuracea*, *Evernia prunastri*, древесина *Eysenhardtia polistachya* (Palo Azul), *Fagus sylvatica*, семя пажитника, *Fibraretinum resica Pierre*, *Ficus benghalensis*, *Ficus coronata*, тихтовая игла (*Abies alba*), плоды *Foeniculum vulgare* (фенхель), *forskohlii*, *Fructus Mume*, герань, *Ginkgo biloba*, *Glochidium wallichianum*, *Glycine soja* (соя), *Glycyrrhiza glabra*, *Gomphrena globosa* Linn, *Goodenia ovata*, *Gracilaria textorii*, зеленый чай, *Grifola frondosa*, *Gymnostemma pentaphyllum*, *Gynandropsis gynandra*, *Haberlea rhodopensis*, *Hamamelis virginiana*, боярышник, *Hedyotis hedyotidea*, *Helianthus Annuus*, семена *Helianthus annuus* (подсолнечника), *Helichrysum gymnocepalum*, *Helichrysum odoratissimum*, *Heliotropium indicum*, цветки гибискуса, *Hibiscus sabdriffa*, падуб (*Ilex*), мед, *Hordeum vulgare*, *Hooya carnososa*, *Humulus japonicus*, *Humulus Lupulus*, *Humulus scandens*, *Hydrolyzed hibiscus esculentus*, *Hydrolyzed ulva lactuca*, *Hymenosporem flavum*, *Hypericum performatum*, листья *Ilex paraguariensis*, *Ilex purpurea* Hassk, *Innula racemosa*, *Ixora chinensis*, Японский спорышник, *Jasminum officinale*, экстракт *Jasminum sambac*, семена *Jojoba*, *Jugans regia*, *Juniperus oxycedrus*, *Justicia ventricosa*, *Kunzea ambigua*, лоза “черноглазая Сьюзан” (*Thunbergia lauriflora*), *Lavandin*, *Lavandula angustifolia* (лаванда), *Lavandula hybrida*, *Lavatera plebeian*, лаванда, семена *Lens esculenta*, *Lentinus edodes*, *Leptospermum lanigerum*, солодка, *Ligusticum chiangxiong*, *Ligusticum lucidum*, лакрица, *Lonchocarpus capassa*, *Loropetalum chinense*, *Lycium barbarium* (тибетская лайчи), *Macrocystis pyrifera*, *Maesa japonica*, *Mallotus philippinensis*, клеточная культура плода *Malus domestica*, *Mammea siamensis*, Манука мед, *Marjoram* (листья), *Matricaria* (цветки), *Medemia nobilis*, *Medicago sativa* (люцерна), *Melaleuca quinquernervia*, *Melicope hayesii*, *Melicope ellyarana*, *Melissa officinalis*, *Melissa officinalis* (листья), *Menyanthes trifoliata*, кора *Mimosa tenuiflora*, *Mimusops elengi*, *Morinda citrifolia*, *Moringa oleifera*, *Moringa pterygosperma*, *Morus Nigra*, мукообразный гриб, биомасса черной кукурузы *MycoFusions Coriolus*, биомасса воскового ячменя *MycoFusions Maitake*, *Narcissus tazetta*, *Naringi cremulata*, *Nerium indicum*, *Nigella sativa* (семена), Норвежская ель, масло *Oenothera biennis*, *Olea europaea* (олива) (листья), экстракт

Olisma orientale, олива, *Omolanthus populifolius*, *Operculina turpethum*, *Ophiopogon Thunb. P.E.*, кожура апельсина, цветки *Origanum heracleoticum*, *Origanum majorana* (листья), *Orthosiphon grandiflorus*, *Oryza (pus) sativa*, *Ozothamnus obcordatus*, *Padina pavonica*, копра, *Palmaria palmata*, корень *Panax ginseng*, *Pancratium maritimum*, *Passiflora edulis* (семена), цветки *Passiflora incarnata*, орех-некан, цветки *Pelargonium graveolens*, *Pelvetia canaliculata*, *Perilla*, масло *Perilla ocymoides* (семена), *Phaeodactylum tricornutum*, *Phyllanthus acidus*, плоды *Phyllanthus emblica*, *Phyllarthron bojeratum*, *Physalis minima*, сосновая хвоя, *Piper betel*, *Piper nigrum*, *Pisum sativum* (горох), планктон, *Plumbago indica*, *Plumeria acuminata*, *Polyanthes tuberosa*, *Polygonum Cuspidatum*, *Pomegranate*, *Populus nigra*, *Portulaca oleracea*, *Portulaca sativa*, *Pouzolzia pentandra*, семена *Prunus amygdalus dulcis* (сладкий миндаль), *Prunus armeniaca* (ядро ореха), *Psoralea corylifolia*, *Pteris semipinnata*, симбиосома *Pueraria lobata*, плоды *Punica granatum*, *Pygeum (Prunus) africanum*, *Pyrus malus*, корень *Pyrus malus* (яблоня), *Radix platycodonis*, *Raphia farinifera*, *Rhinacanthus nasutus*, кора *Rhizophora mangle*, масло рисовых отрубей, римская ромашка, плоды *Rosa canina*, цветки розы, розмарин (листья), *Rosmarinus officinalis*, маточное молочко, *Rubis*, *Rubus ideas* (экстракт малины), *Rumex crispus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharum officinarum* (сахарный тростник), *Salix nigra*, *Salvia officinalis*, *Salvia Sclarea*, *Sambucus chinensis*, *Sapindus rarak* (плоды), *Sargassum muticum*, масло отрубей *Sativa*, *Saxifraga sarmentosa*, *Scenedesmus*, *Scoparis dulcis*, корень *Scutellaria baicalensis*, облепиха, *Sedum sarmentosum bunge*, морская капуста, *Selaginella tamariscina*, *Serrisa japonica*, *Sesbania aculeata*, *Sesbania grandiflora* (цветки), *Siegesbeckia orientalis*, экстракт коры березы белой, *Silybum marianum* (плоды), *Simmondsia chinensis*, *Sophora tomentosa*, еловые иглы, *Stellaria medica (L.) cry.*, *Stenoloma chusana*, *Stephania rotunda*, *Stephania solid*, семена подсолнечника, *Symphytum officinale*, *Tagetes erecta Linn*, *Terminalia bellerica*, *Tetracera asiatica*, *Theobroma cacao*, *Thermus thermophilus ferment*, *Thermus thermophilus*, мята, *Thunbergia laurifolia*, древесина *Tilia cordata*, *Tilia platyphyllos*, *Tiliacora triandra*, гликолипид томата, *Trifolium hybridum*, зародыши *Triticum vulgare* (муеница), желтокорень канадский, *Uncaria gambir*, *Vaccinium macrocarpon* (клюква), *Vaccinium myrtillus* плоды/листья, *Vernonia cinerea*, *Vigna aconitifolia*, плоды *Vitis vinifera* (виноград), *Voandzeia subterranea*, грецкий орех, водяная лилия, ива (кора), *Withania somnifera*, иохимбин, *Zanthoxylum nitidum*, зерна *Zea mays* (кукурузы) и *Zingiber cassumunar Roxb.*

В приведенном выше списке биологических/растительных экстрактов часть растения, указанная в скобках или как-либо иначе, представляет собой неограничивающий вариант осуществления. Понятно, что изобретение охватывает экстракты из любой части вышеуказанных растений и организмов. Кроме того, указанные конкретные виды также просто представляют собой определенные варианты осуществления, и в каждом случае изобретение охватывает экстракты любых видов в пределах этого рода. Другими словами, подразумевается, что раскрытие *Melicope hayesii*, например, будет включать экстракты из разновидностей *Melicope hayesii*, а также экстракты любых видов из рода *Melicope*.

Экстракты могут быть получены экстракцией растворителем, паровой дистилляцией или любым другим способом, известным в данной области. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна из композиций для наружного применения данного изобретения содержит экстракт, полученный паровой дистилляцией любого из вышеуказанных растений и биологических материалов (причем каждый из них считается отдельным вариантом осуществления). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна из композиций для наружного применения данного изобретения содержит экстракт,

полученный водной экстракцией (например, щелочной, нейтральной или кислотной) любого из вышеуказанных растений и биологических материалов (причем каждый из них считается отдельным вариантом осуществления). Экстрагирующая вода может дополнительно включать соразтворитель, смешивающийся с водой, включая низшие спирты (например, C_{1-6}), такие как метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол и т.п. (как правило, этанол). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна из композиций для наружного применения данного изобретения содержит экстракт, полученный экстракцией системой растворителей, в которую входит примерно 5-95 об./об.%, или 10-90 об./об.%, или 20-80 об./об.%, или 40-60 об./об.% воды (например, щелочной, нейтральной или кислой) и примерно 5-95 об./об.%, или 10-90 об./об.%, или 20-80 об./об.%, или 40-60 об./об.% этанола, любого из вышеуказанных растений и биологических материалов (причем каждый из них считается отдельным вариантом осуществления). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна из композиций для наружного применения данного изобретения содержит экстракт, полученный экстракцией органическим растворителем (например, неполярным, полярным апротонным, полярным протонным) любого из вышеуказанных растений и биологических материалов (причем каждый из них считается отдельным вариантом осуществления). Подходящие растворители включают гексан и другие C_{1-12} или C_{5-8} углеводороды, низшие спирты, C_{2-16} простые эфиры (например, диэтиловый эфир), C_{3-12} сложные эфиры (например, этилацетат), C_{2-12} (например, ацетон, бутанон и т.п.), диоксид углерода (жидкий или сверхкритический) и т.п. Биологические экстракты можно высушивать под вакуумом или при атмосферном давлении для удаления экстрагирующей воды и растворителей. Биологические экстракты можно высушивать лиофилизацией. Биологические экстракты можно пропускать через активированный уголь или уголь и/или пропускать через фильтры и/или микрофильтры для удаления бактерий и других биологических материалов.

Как правило, курс ухода за кожей согласно данному изобретению повторяют в течение периода времени, достаточного для улучшения здоровья кожи и/или для достижения желаемого уменьшения признаков старения кожи (например, снижения числа или тяжести состояния морщин и/или мелких морщинок, или улучшения эластичности и/или уменьшения обвисания и т.п.). Это может заключаться в уходе за кожей (например, наружном нанесении композиции) не реже одного раза в день в течение не менее одной недели, или не менее двух недель, или не менее четырех недель, или не менее восьми недель, или более. В некоторых вариантах осуществления композиции наносят непосредственно на определенный участок кожи (т.е. непосредственно на морщину и/или мелкую морщинку, под глазами, на пятно и т.п.). В некоторых вариантах осуществления первую, и/или вторую, и/или третью композиции следует наносить на кожу в количестве от примерно $0,001$ до примерно 100 мг/см^2 , более типично от примерно $0,01$ до примерно 20 мг/см^2 или от примерно $0,1$ до примерно 10 мг/см^2 .

Помимо предположения о том, что композиции и способы данного изобретения полезны для ухода за кожей (т.е. уменьшения, облегчения, улучшения, смягчения, предупреждения, замедления, восстановления и/или устранения) дерматологических признаков старения (возрастного старения, гормонального старения, или фотостарения) и/или стресса, вызванного окружающей средой, они также пригодны для применения в лечении других дерматологических состояний кожи, включая, без ограничения, излишнюю или нежелательную пигментацию. Уход можно осуществлять за многочисленными участками тела, включая, без ограничения, лицо, лоб, губы, кожу черепа, шею, руки, кисти рук, ноги, колени, ступни, грудную клетку, спину, пах, ягодицы, бедра и т.п. В некоторых вариантах осуществления композиции применяют на лице, губах, грудной клетке, руках и/или кистях рук, особенно на лице. Пригодное для косметического применения средство доставки или носитель могут быть в форме эмульсии. Неограничивающие примеры подходящих эмульсий включают эмульсии вода-в-масле, эмульсии масло-в-воде, эмульсии силикон-в-воде, эмульсии вода-в-силиконе, эмульсии воск-в-воде, тройные эмульсии вода-масло-вода или подобные им, которые имеют внешний вид крема, геля или микроэмульсий. В используемом здесь значении термин "масло" включает силиконовые масла, если не указано иное. Эмульсия может включать эмульгатор, такой как неионное, анионное или амфотерное ПАВ, или гелеобразующий агент, в массовой доле обычно от примерно $0,001$ до примерно 5% .

Пригодное для косметического применения средство доставки может включать воду; растительные масла; минеральные масла; сложноэфирные масла, такие как октал пальмитат, изопропилмиристат и изопропилпальмитат; простые эфиры, такие как дикаприловый эфир и диметилизосорбид; спирты, такие как этанол и изопропанол; жирные спирты, такие как цетиловый спирт, цетеариловый спирт, стеариловый спирт и бегениловый спирт; изопарафины, такие как изооктан, изододекан (IDD) и изогексадекан; силиконовые масла, такие как циклометикон, диметикон, диметиконовый структурированный полимер, полисилоксаны и их производные, предпочтительно органомодифицированные производные, включая PDMS, диметикон кополиол, диметиконолы и амодиметиконолы; углеводородные масла, такие как вазелиновое масло, вазелин, изоэйкозан и полиолефины, например (гидрогенизированный) полиизобутен; многоатомные спирты, такие как пропиленгликоль, глицерин, бутиленгликоль, пентиленгликоль, гексиленгликоль, каприлилгликоль; воски, такие как пчелиный воск, карнаубский воск, озокерит, микрокристаллический воск, полиэтиленовый воск и ботанические воски; или любые комбинации или смеси вышеуказанного. Средства доставки на водной основе, включая сыворотки, могут включать один или несколько растворителей, смешиваемых с водой, включая низшие спирты, такие как этанол, изопропанол и

т.п. Средство доставки может включать в себя массовую долю от примерно 25 до примерно 99,9% от массы композиции.

В одном варианте осуществления изобретения любая из композиций может содержать одно или несколько дополнительных активных в отношении кожи веществ, включая, но не ограничиваясь ими, ретиноиды, растительные компоненты, кератолитические агенты, десквамативные средства, усилители пролиферации кератиноцитов, ингибиторы коллагеназы, ингибиторы эластазы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, депигментирующие агенты, противовоспалительные средства, стероиды, средства против угрей, антиоксиданты и ингибиторы конечных продуктов глубокого гликирования (AGE) - вот некоторые из них. Количества этих различных ингредиентов такие, как обычно используются в области косметики для достижения поставленной задачи, и варьируются каждое само по себе или в сочетании с другими ингредиентами обычно от примерно 0,001 до примерно 20% от массы композиции. Природа этих ингредиентов и их количества должны быть совместимы с действием композиций данного раскрытия.

Типичные компоненты против старения включают, без ограничения, растительные компоненты (например, экстракт *Butea frondosa*, экстракт *Tiliacora triandra*, *Portulaca oleracea*, *Melicope elyagana* и т.п.); гидроксикислоты (включая альфа-гидроксикислоты и бета-гидроксикислоты), салициловую кислоту и алкилсалицилаты; отшелушивающие средства (например, гликолевую кислоту, 3,6,9-триоксаундекандиовую кислоту и т.п.), соединения, стимулирующие эстрогенсинтезу (например, кофеин и его производные); соединения, способные ингибировать активность 5 альфа-редуктазы (например, линоленовая кислота, линолевая кислота, финастерид и их смеси); и вещества, усиливающие барьерные функции (например, керамиды, глицериды, холестерин и его сложные эфиры, альфа-гидрокси- и омега-гидроксижирные кислоты и их эфиры и т.п.) - вот некоторые из них. Типичные ретиноиды включают, без ограничения, ретиноевую кислоту (например, все - транс, или 9-цис, или 13-цис) и ее производные, ретинальдегид, ретинол (витамин А) и ее эфиры, такие как ретинилпальмитат, ретинилацетат и ретинилпропионат, и их соли. Особо следует упомянуть ретинол. При их наличии массовая доля ретиноидов обычно составляет от примерно 0,0001 до примерно 5%, более типично от примерно 0,01 до примерно 2,5% или от примерно 0,1 до примерно 1,0%. Композиции согласно данному варианту осуществления обычно будут включать антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота и/или ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), и/или хелатирующий агент, такой как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) или ее соль (например, двунатриевая EDTA). В другом варианте осуществления композиции для наружного применения в настоящем изобретении могут также включать одно или несколько из следующего: интенсификатор впитываемости в кожу; смягчительное средство, такое как изопропилмиристат, вазелин, летучие или нелетучие силиконовые масла (например, метикон, диметикон), сложноэфирные масла, минеральные масла и эфиры жирных кислот; увлажнитель, такой как глицерин, гексиленгликоль или каприлилгликоль; вещество, способствующее набуханию кожи, такое как пальмитоил-олигопептид, коллаген, вещества, усиливающие выработку коллагена и/или гликозаминогликанов (GAG); солнцезащитный фильтр, такой как авобензон или октилметоксисиннамат; отшелушивающее средство; и антиоксидант.

Подходящие ингибиторы тирозиназы включают тиодипропионовую кислоту; гидрохинон; койевую кислоту; и другие, перечисленные в других разделах настоящего описания. Некоторые осветлители кожи или депигментирующие агенты действуют как ингибиторы тирозиназы - фермента, который имеет свой каталитически активный домен внутри органелл, известных как меланосомы. Тирозиназа превращает фенолы, включая тирозин, в ортохиноны, которые затем превращаются в меланин внутри меланосом.

Подходящие ингибиторы меланина включают ниацинамид; ингибиторы сериновых протеаз; и другие, перечисленные в других разделах настоящего описания. Их действие может заключаться в нарушении переноса меланосом из меланоцитов в кератиноциты. Подходящие вещества, усиливающие выработку гликозаминогликанов (GAG), включают, например, фитол; терпеновые спирты; пептиды; модуляторы PPAR; и/или растительные компоненты; и/или другие, перечисленные в других разделах настоящего документа. Гликозаминогликаны (GAG) вырабатываются организмом для поддержания структурной целостности в тканях и поддержания баланса жидкости. GAG служат как натуральный увлажнитель и смазка между клетками эпидермиса для подавления выработки металлопротеиназ межклеточного вещества (ММП) - ферментов, активируемых под воздействием УФ или воспалением, которые способствуют распаду коллагена и при этом подавляют образование нового коллагена. Наружные GAG стимуляторы, GAG добавки и/или ингибиторы ММП могут способствовать временному восстановлению баланса ферментов с целью замедления или предотвращения распада межклеточного вещества и последующего начала образования морщин. Подходящие вещества, усиливающие выработку коллагена, включают ретиноиды; пептиды; растительные компоненты и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа. Коллаген и эластин являются основными компонентами дермально-эпидермального соединения (DEJ), т.е. специализированной структуры со специальной функцией обеспечения тесного контакта между плотной пластинкой (зоной базальной мембраны между эпидермисом и дермой кожи) и лежащей в основе соединительной ткани дермы. Кожно-эпидермальное соединение (DEJ) включает в себя сцепляющиеся друг с другом пальцевидные выросты, называемые эпидермальными гребешками или папулами. Клетки эпидермиса получают свои питательные вещества и кислород из кровеносных сосудов в дерме, поскольку в эпидермисе нет своих собственных кровеносных сосудов. Эпидермальные папулы в DEJ

увеличивают поверхностную площадь эпидермиса, обращенную к дерме, так что усвоение необходимых питательных веществ/кислорода происходит более эффективно, и два слоя кожи могут сильнее связываться и сопротивляться механическому воздействию. С возрастом DEJ выравнивается так, что кожа становится более травмируемой и более подвержена деформации. Этот процесс также снижает количество питательных веществ/кислорода, доступное эпидермису вследствие уменьшения поверхностной площади эпидермиса, находящуюся в контакте с дермой, тем самым влияя на нормальный процесс восстановления кожи. В результате этого кожа проявляет признаки старения, такие как хрупкость, линии и морщины, обвисание, тусклость, обесцвечивание и неровный тон, грубоватая текстура и т.п. Основным структурным компонентом дермы также является коллаген. Пучки молекул коллагена сложены вместе по всей дерме, составляя три четверти сухого веса кожи. Проколлаген представляет собой молекулу-предшественника коллагена, синтезируемую в фибробласте, остеобласте и т.п., и расщепляемую внеклеточно с образованием коллагена. Коллаген обладает отличной прочностью на растяжение и наряду с мягким кератином придает коже прочность и эластичность. По мере старения выработка коллагена снижается, а деградация ускоряется из-за сверхсинтеза коллагеназы, т.е. протеазы, которая разрушает коллаген. Недостаток коллагена может привести к снижению прочности и эластичности кожи, что, в свою очередь, может привести к образованию морщин, обвисанию и хрупкости стареющей кожи. Более детальную информацию о коллагене можно найти в Lodish, et al., *Molecular Cell Biology*, W.H. FREEMAN, New York, NY, sup. 4th edition, 2000. Таким образом, предполагается, что сохранение или стимуляция выработки коллагена и/или проколлагена и/или снижение выработки коллагеназы обеспечит более здоровую и более сильную кожу, тем самым уменьшая морщины, обвисание и хрупкость стареющей кожи.

Пригодные вещества, усиливающие барьерные функции, включают фитол и керамиды, такие как керамид-2, глицериды, холестерин и его эфиры, альфа-гидрокси- и омега-гидрокси-жирные кислоты и их эфиры и т.п.); и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа.

Подходящие противовоспалительные средства включают тиодипропионовую кислоту и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа. Подходящие противцеллюлитные средства (в одном варианте осуществления - ингибиторы межклеточных триглицеридов) включают *Coleus forskohlii*; CPT-1 регуляторы; экстракт карамболя; кофеин и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа. Целлюлит представляет собой тип неоднородного подкожного жира, который имеет тенденцию накапливаться на ягодицах, бедрах и конечностях многих женщин. Он считается непривлекательным, поскольку он придает подкожным тканям внешний вид "апельсиновой корки" или крупинчатого "домашнего творога". При сжатии кожи, как при сидении или скрещивании ног, создает внешний вид наподобие "матраса" с точечными выпуклостями жирового слоя.

Узелки жира могут прощупываться внутри ставшей более жесткой соединительной ткани. Гистологическое исследование затронутой целлюлитом кожи показывает, что целлюлит появляется в результате комбинации увеличившейся жировой ткани и слабых кожной структуры и перегородок соединительной ткани. Избыточное накопление жира увеличивает объем адипоцитов, которые выпирают в ослабленную дерму, создавая характерный неровный внешний вид эпидермальной поверхности.

Целлюлит может быть вызван несколькими факторами, включая, например, наследственность, пищеварительную систему, кровообращение, лимфатическую систему, гормональный фон и образ жизни. Диета для снижения потребления жира, физические упражнения для усиления метаболизма жиров и предотвращения накопления целлюлита, а также массаж и гидротерапия для стимуляции лимфатического дренажа могут помочь уменьшить проявление целлюлита. Тем не менее эти средства борьбы с целлюлитом или подкожным жиром имеют свои ограничения, и потребность в дополнительных подходах по-прежнему существует.

Выпирание увеличившейся жировой ткани в дерму является одним из основных факторов, способствующих возникновению целлюлита. Одним из подходов в борьбе с целлюлитом является стимулирование распада жиров и уменьшение количества жира и/или липидов в адипоцитах или жировых клетках.

Подходящие гидроксильные кислоты и их производные включают гликолят натрия; двухосновные оксикислоты; альфа-гидроксикислоту и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа.

Подходящие ретиноиды и их производные включают ретинол и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа.

Подходящие антиоксиданты включают тиодипропионовую кислоту и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа.

Подходящие витамины включают ниацинамид и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа.

Подходящие терпеновые спирты включают фитол и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа.

Подходящие пептиды включают KavaK; KTFK; н-ацетилтирозинамид и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа.

Подходящие модуляторы PPAR включают фитол и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа.

Подходящие растительные компоненты включают *Portulaca oleracea*; *Tiliacora triandara*; *Berchemia*

lineata и другие, перечисленные в других разделах настоящего документа.

Подходящие отшелушивающие средства включают, например, альфа-гидроксикислоты, бета-гидроксикислоты, оксакислоты, оксидноосновные кислоты и их производные, такие как их эфиры, ангидриды и соли. Подходящие гидроксикислоты включают, например, гликолевую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, 2-гидроксиалкановую кислоту, миндальную кислоту, салициловую кислоту и их производные. Одним иллюстративным отшелушивающим средством является гликолевая кислота. При наличии отшелушивающего средства, его массовая доля может составлять от примерно 0,001 до примерно 20% от массы композиции.

Примеры антиоксидантов, которые могут использоваться в настоящих композициях, включают соединения, имеющие фенольные гидроксильные функциональные группы, такие как аскорбиновая кислота и ее производные/эфиры; бета-каротин; катехины; куркумин; производные феруловой кислоты (например, этилферулат, ферулат натрия); производные галловой кислоты (например, пропилгаллат); ликопин; 2,3-дигидрокси-2-циклопентен-1-он; розмариновая кислота; дубильная кислота; тетрагидрокуркумин; токоферол и его производные, включая токоферилацетат; мочевая кислота или любые их смеси.

Другими подходящими антиоксидантами являются те, которые имеют одну или несколько тиоловых функциональных групп (-SH) в любой восстановленной или невосстановленной форме, такие как глутатион, липоевая кислота, тиогликолевая кислота и другие сульфгидрильные соединения. Антиоксидант может быть неорганическим, таким как бисульфиты, метабисульфиты, сульфиты или другие неорганические соли и кислоты, содержащие серу. Антиоксиданты могут составлять, вместе или по отдельности, от примерно 0,001 до примерно 10% (вес./вес.) или от примерно 0,01 до примерно 5% (вес./вес.) от общей массы композиции. Другие добавки включают витамины, такие как токоферол и аскорбиновая кислота; производные витаминов, такие как аскорбилмонопальмитат, токоферилацетат и пальмитат витамина E; загустители, такие как гидроксиалкилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, карбомеры и растительные смолы, такие как ксантановая камедь; гелеобразующие агенты, такие как полиэфирамиды с концевыми сложноэфирными группами; структурирующие агенты; хелатирующие агенты металлов, такие как EDTA или ее соли; пигменты; красители; и регуляторы pH (лимонная кислота, этаноламин, гидроксид натрия и т.д.). Композиция может, необязательно, включать другие компоненты, известные специалистам в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, пленкообразователи, увлажнители, минеральные вещества, модификаторы вязкости и/или реологии, средства против угрей, репелленты насекомых, средства для охлаждения кожи, средства для защиты кожи, смазывающие вещества, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы и их смеси. В дополнение к вышесказанному, косметические композиции данного изобретения могут содержать любое другое соединение для лечения кожных нарушений. Кроме того, композиции, предложенные в этом раскрытии, могут включать одно или несколько совместимых косметически приемлемых вспомогательных средств, обычно используемых и известных специалисту-практику, таких как окрашивающие вещества, опалесцирующие средства, Chroma-Lite®, слюды, пигменты, красители, ароматизаторы, смягчительные средства, увлажнители, консерванты, витамины, хелаторы, загустители, анестетики, противоаллергенные средства, противогрибковые средства, противомикробные средства, другие противовоспалительные средства, антиоксиданты, антисептики, депигментирующие агенты, пленкообразователи, репелленты насекомых, фармацевтические средства, фотостабилизаторы, солнцезащитные фильтры, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, загустители, модификаторы вязкости и растительные компоненты. Композиции для наружного применения настоящего изобретения могут также включать интенсификатор впитываемости в кожу, разглаживатель поверхности, вещество, способствующее набуханию кожи, оптический диффузор, вещество, способствующее отшелушиванию, и антиоксидант. Подробности об этих и других подходящих косметических ингредиентах можно найти в "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook", 10th Edition (2004), опубликованном Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA), на стр. 2177-2299, который полностью включен в данный документ ссылкой. Количества этих различных веществ, которые традиционно используются в области косметики и фармацевтики, например, могут составлять от примерно 0,01 до примерно 20% от общей массы композиции.

Может быть включен солнцезащитный фильтр для защиты кожи от повреждения ультрафиолетовыми лучами. В иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения солнцезащитный фильтр обеспечивает защиту от UVA и UVB, используя либо один солнцезащитный фильтр, либо комбинацию солнцезащитных фильтров. Среди солнцезащитных средств, которые могут быть использованы в настоящих композициях, предлагаются авобензон, производные коричной кислоты (такие как октилметоксициннамат), октилсалицилат, оксibenзон, октокрилен, диоксид титана, оксид цинка или любые их смеси. Солнцезащитный фильтр может составлять от примерно 1 до примерно 30% от общей массы композиции.

В одном варианте осуществления значение pH композиций для наружного применения будет варьироваться от 1 до 13, причем типичное значение pH варьируется от 2 до 12. В некотором варианте осуществления значение pH композиции будет в интервале от 3,5 до 7 или 7-10,5. В некоторых вариантах осуществления значение pH будет в интервале 3-4, или 4-5, или 5-6, или 6-7, или 7-8, или 8-9, или 9-10,

или 10-11, или 11-12. Подходящие регуляторы pH, такие как гидроксид натрия, лимонная кислота и триэтанолламин, можно вносить для получения значения pH в желаемом интервале. Понятно, что вышеупомянутый необязательный активный и неактивный ингредиент(ы) может(гут) быть включен(ы) в одну или все композиции согласно данному изобретению (например, как в первую, так и во вторую композиции). Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к доставке описанных композиций с использованием систем направленной доставки, например липосом, инъекции, микросфер (см., например, патент США № 5770222, Unger et al.) и т.п., чтобы, таким образом, компоненты и/или активные составляющие могли легче достичь и проявить свое действие в подкожном слое области нанесения, например лице или шее, или в другой области кожи.

Композиции могут быть составлены в различных формах выпуска, таких как, например, лосьон, крем, сыворотка, аэрозоль, лепешка, мазь, эссенция, гель, паста, накладка, карандаш, влажная салфетка, маска, палочка, пена, эликсир, концентрат и т.п., особенно для местного применения. Обычно композицию составляют в виде лосьона, крема, мази или геля. Формы первой и второй композиций могут также быть разными.

В определенных вариантах осуществления данного изобретения композиции наносят наружно для улучшения внешнего вида и/или здоровья кожи человека. Улучшением внешнего вида и/или здоровья кожи человека может быть улучшение любого признака или характеристики кожи, включая без ограничения:

- (a) лечение, уменьшение и/или предотвращение мелких морщинок или морщин;
- (b) уменьшение размера пор на коже;
- (c) улучшение толщины, наполненности и/или натянутости кожи;
- (d) улучшение гладкости, напряженности и/или мягкости кожи;
- (e) улучшение тона, светимости и/или чистоты кожи;
- (f) улучшение в выработке проколлагена и/или коллагена;
- (g) улучшение в поддержании уровня и реконструкции эластина;
- (h) улучшение текстуры кожи и/или способствование ее ретекстуризации;
- (i) улучшение восстановления барьерных свойств кожи и/или их функционирования;
- (j) улучшение внешнего вида очертания кожи;
- (k) восстановление блеска и/или яркости кожи;
- (l) пополнение основных питательных веществ и/или составляющих в коже;
- (m) улучшение внешнего вида кожи, нарушенного под действием старения и/или менопаузы;
- (n) улучшение увлажнения кожи;
- (o) повышение эластичности и/или восстанавливаемости кожи;
- (p) лечение, уменьшение и/или предотвращение обвисания кожи;
- (q) улучшение плотности кожи;
- (r) уменьшение пигментных пятен и/или неровности цвета кожи и
- (s) улучшение оптических свойств кожи посредством рассеяния или отражения света.

В некоторых вариантах осуществления композиции предназначены для лечения морщин и/или мелких морщинок на коже, включая морщины на лбу, "гусиные лапки", а также морщины вокруг глаз или рта. В некоторых вариантах осуществления композиции наносят непосредственно на морщину и/или мелкую морщинку. Уход за кожей (лечение) может уменьшить тяжесть состояния (например, глубину) морщин и мелких морщинок и/или может уменьшить число морщин и/или мелких морщинок на выбранной области кожи. В некоторых вариантах осуществления композиции предназначены для лечения обвисания кожи, которое может являться результатом утраченной эластичности кожи. В этом варианте осуществления композиции можно наносить на кожу щек, подбородка и т.п.

Также предусмотрено, что способы данного изобретения будут полезны для лечения тонкой кожи путем наружного нанесения композиции на истончившуюся кожу индивидуума, нуждающегося в таком лечении. Предполагается, что понятие "истончившаяся кожа" или "тонкая кожа" включает в себя кожу, истончившуюся вследствие возрастного старения, менопаузы или фотостарения, и преждевременно истончающуюся кожу. В некоторых вариантах осуществления лечение предназначено для тонкой кожи у мужчин, в то время как в других вариантах осуществления предложено лечение тонкой кожи у женщин, в предклимактерическом или постклимактерическом периоде, поскольку считается, что с возрастом кожа истончается по-разному у мужчин и женщин, особенно у женщин в различные периоды жизни.

Способы данного изобретения можно применять профилактически для замедления старения, включая лиц, у которых еще не появились признаки старения кожи, наиболее часто у лиц моложе 25 лет. Способы могут также обращать вспять или лечить признаки старения при их появлении, обычно у лиц старше 25 лет, или замедлять прогрессирование дерматологического старения у таких лиц.

В некоторых вариантах осуществления описываемые здесь косметические композиции можно использовать для лечения и/или профилактики гиперпигментации кожи и/или волос, например для осветления кожи или волос. В некоторых вариантах осуществления композиции наносят наружно на кожу или волосы, например, в области гиперпигментации кожи или волос. Гиперпигментация включает любое окрашивание кожи или волос индивидуума, которое темнее, чем хотелось бы индивидууму, и вызвано

меланоцитами. Такая нежелательная пигментация может также называться нарушением пигментации. Гиперпигментированные области кожи включают области с частичной или пестрой гиперпигментацией. Области с частичной гиперпигментацией могут представлять собой отчетливые, однородные участки более темного цвета и могут иметь вид коричневых пятен или веснушек на коже, включая отметины, обычно называемые пигментными пятнами или "старческими пятнами". Области с пестрой гиперпигментацией кожи могут представлять собой темную пятнистость, которая больше и более нерегулярна по размеру и форме, чем области с частичной пигментацией. Области с гиперпигментацией также включают области загорелой кожи, например, кожи, загоревшей под воздействием УФ. Гиперпигментированные волосы включают любой оттенок волос, темнее желаемого.

Лечение гиперпигментации или гиперпигментированной кожи/волос относится к устранению, уменьшению, улучшению или обращению вспять одного или более признака, связанного с гиперпигментацией, такое как различимое осветление кожи или волос в затронутой области. Осветление гиперпигментированных областей кожи может быть желательно в одном варианте осуществления для уменьшения старческих пятен; осветления солнечного загара; выравнивания или получения более оптимальной кожной комплекции, например, в областях с пестрой гиперпигментацией; для лечения мелазмы и хлоазмы, веснушек, послеожоговых рубцов и гиперпигментации после травмы. Предотвращение гиперпигментации или гиперпигментированной кожи относится к предоставлению коже, еще не затронутой гиперпигментацией, благотворного воздействия, позволяющего избежать, отложить, замедлить или свести к минимуму один или несколько нежелательных признаков, связанных с гиперпигментацией кожи, таких как уменьшение темной окраски или размера образующихся с течением времени гиперпигментированных областей. В одном варианте осуществления композиции данного изобретения наносят на кожу человека для уменьшения вырабатывания кожного сала для того, чтобы или улучшить внешний вид кожи с признаками целлюлита и/или уменьшить нежелательный липогенез или увеличить липолиз. В этом варианте осуществления терпеновые спирты и/или ретиноиды можно вводить в составы с пригодными для косметического применения средствами доставки (как описано в данном документе), которые могут включать в себя одно или несколько дополнительных средств, таких как ингредиенты против угревой сыпи (например, салициловую кислоту, перекись бензоила и другие перекиси, серу, ретиноиды и т.п.) в случае композиции для лица или, как в случае лечения целлюлита, состав может включать в себя любые ингредиенты, пригодные для лечения целлюлита, включая, без ограничения, *Coleus forskohlii*, перилловое масло и другие ненасыщенные жирные масла и омега-3 жирные кислоты, такие как альфа-линоленовая кислота; конъюгированную линолевую кислоту (CLA); кофеин; теофиллин; ксантины; ретиноиды (например, ретинол); галлат эпигаллокатехина и т.п. Композиция для лечения целлюлита согласно данному изобретению может содержать эффективные количества стимулятора липолиза, ингибитора липогенеза или ингибитора адипогенеза. Состав для лечения целлюлита может содержать лиганд PPAR, который может представлять собой ингибитор повышенной регуляции любых из изоформ PPAR, таких как PPAR- α и/или PPAR- γ . Состав для лечения целлюлита может содержать ингибитор CPT-1, например экстракт звездоплодника частуховидного. Лечение целлюлита согласно данному изобретению обычно проводят нанесением средства наружно на кожу с признаками целлюлита, включая кожу ягодиц и бедер в течение периода времени, достаточного для улучшения ее внешнего вида, включая, например, ежедневное нанесение в течение не менее четырех недель, не менее восьми недель, не менее двенадцати недель или дольше. В одном варианте осуществления композиции наносят наружно для лечения угревой сыпи.

В одном варианте осуществления композиции предназначены для использования в качестве нетерапевтического лечения. В другом варианте осуществления композиции представляют собой изделия, предназначенные для втирания, выливания, опрыскивания или распыления, введения в организм человека или применения другим образом для очищения, украшения, повышения привлекательности или изменения внешнего вида в соответствии с §201(i) Федерального закона США о пищевых продуктах, лекарствах и косметике.

В другом варианте осуществления предлагается набор и/или способ периодического или чередующегося ухода за кожей. Набор может включать:

(i) первую из нескольких композиций для наружного применения, содержащую физиологически приемлемое средство доставки;

(ii) вторую из нескольких композиций для наружного применения, содержащую физиологически приемлемое средство доставки,

причем указанная первая композиция для наружного применения физически отделена от указанной второй композиции для наружного применения; и

(iii) необязательно, письменные инструкции для наружного применения указанных первой и второй композиций для наружного применения попеременным образом в любом порядке, например первую композицию наносят не реже одного раза в день в течение первого периода времени продолжительностью 1-31 день и указанную вторую композицию наносят не реже одного раза в день в течение второго периода времени продолжительностью 1-31 день.

В одном варианте осуществления каждая из нескольких композиций содержится в отдельном кон-

тейнере как один ингредиент, причем многочисленные контейнеры с одной формулой (например, баночки и дозаторы) поступают в продажу и/или упакованы вместе.

В другом варианте осуществления несколько композиций находятся в разных физических слоях в одном контейнере (например, они разделены за счет разной плотности и/или смешиваемости слоев) и могут быть упакованы в баночках, дозаторах и/или других типах контейнеров.

В другом варианте осуществления несколько композиций содержатся в разных пакетиках, которые, в свою очередь, могут быть упакованы и/или поступать в продажу вместе и которые могут быть упорядоченно расположены линейно; в ячейках и/или радиально.

В другом варианте осуществления несколько композиций содержатся в разных блистерных упаковках, которые в свою очередь могут быть упакованы и поступать в продажу вместе и которые могут быть упорядоченно расположены линейно; в ячейках и/или радиально.

В другом варианте осуществления несколько композиций содержатся в разных емкостях в одной упаковке.

В другом варианте осуществления каждая из нескольких емкостей содержит единичную дозу указанных первой и второй композиций для наружного применения соответственно.

В другом варианте осуществления несколько емкостей не отсоединяются одна от другой.

В другом варианте осуществления несколько емкостей маркированы несколькими различными указателями (например, цветом, символом, световым сигналом, дисплеем, QR-кодом и т.п.) соответственно.

В другом варианте осуществления используют указатель (например, цвет, символ, световой сигнал, дисплей, QR-код и т.п.) для информирования пользователя о смене первой композиции на вторую композицию и/или о том, какую композицию следует применять для выбранного ухода за кожей. В другом варианте осуществления упаковка содержит световой индикатор, указывающий на композицию, которую следует применять пользователю - первую или вторую. В другом варианте осуществления первый и/или второй контейнеры содержат электронный дисплей, указывающий на композицию, которую следует применять пользователю - первую или вторую.

В другом варианте осуществления письменные инструкции указывают пользователю, какой способ ухода за кожей использовать в конкретный день, ссылаясь на несколько указателей.

В другом варианте осуществления порядок используемых способов ухода за кожей является случайным или случайным образом генерируется.

В другом варианте осуществления способ или набор дополнительно включает календарь, причем на календаре указан первый период времени, состоящий из 1-31 дня, причем указанный первый период обозначен указанным первым указателем, и второй период времени, состоящий из 1-31 дня, причем указанный второй период обозначен указанным вторым указателем. В другом варианте осуществления способ или набор дополнительно включает письменные инструкции (например, QR-код) для получения доступа к календарю через Интернет, где указанный календарь инструктирует пользователя о том, какую композицию в зависимости от дня следует применять - первую или вторую. В одном варианте осуществления каждый день календаря содержит индикатор или символ, однозначно обозначающий одну из композиций, которые, например, могут быть упакованы в контейнерах или емкостях, в свою очередь обозначенных теми же индикаторами или символами.

В другом варианте осуществления способ или набор дополнительно включает письменные инструкции для получения доступа через Интернет (например, QR-код) к информации (например, в виде алгоритма или приложения или в форме текстового сообщения или другого вида передачи данных), которая предоставляет пользователю инструкцию о том, какой метод ухода за кожей следует применять; и где доступ к информации можно получить с помощью приложения на смартфоне, сайта в Интернете и т.п.

В других вариантах осуществления предложена система, включающая продукт для ухода за кожей и сервер, и, необязательно, компьютер, удаленный от сервера. Продукт для ухода за кожей может быть такой, как описан в данном документе, и может содержать две разные композиции для ухода за кожей, содержащиеся, например, в разных емкостях одной упаковки или контейнера, которые могут независимым образом выдаваться из указанной упаковки или контейнера; и индикатор для различения указанных композиций для ухода за кожей. Как правило, конфигурация сервера позволяет получать от пользователя указанного продукта для ухода за кожей через компьютерную сеть дату начала курса ухода за кожей и позволяет посылать указанному пользователю через компьютерную сеть несколько извещений в течение нескольких разных дней, инструктируя пользователя о том, какую из указанных композиций для ухода за кожей - первую или вторую - применять наружно на указанную кожу. Продукт для ухода за кожей может дополнительно включать в себя указатель (например, алфавитно-цифровой код, штрих-код, QR-код и т.п.), который позволяет однозначно обозначать указанные композиции для ухода за кожей, а конфигурация сервера позволяет получать от пользователя указанный указатель в дополнение к дате начала. На основании указателя сервер может использовать информацию, касающуюся первой и второй композиций в определенном продукте, и указанную дату начала для расчета курса ухода за кожей для указанных первой и второй композиций. Например, серверу может быть предписано использовать определенное значение для первого периода времени и определенное значение для второго периода времени, обусловленные

указателем. Конфигурация сервера может позволять посылать указанному пользователю через компьютерную сеть несколько извещений в течение нескольких разных дней, инструктируя указанного пользователя о том, какую из указанных композиций для ухода за кожей - первую или вторую - применять наружно на указанную кожу, на основании внесенных пользователем данных о дате начала и заранее определенной продолжительности первого и второго периодов времени. Система может дополнительно включать в себя удаленный от сервера компьютер (например, мобильный телефон, телефон, смартфон, планшет, носимое устройство, часы, пейджер, компьютер, ноутбук и т.д.), управляемый пользователем, для отсылки даты начала на указанный сервер и для получения множества извещений.

Рассмотрим фиг. 6, где на логической схеме проиллюстрирован способ и система, в которой пользователь, например, через компьютер (например, смартфон, ноутбук, персональный компьютер и т.п.) отсылает дату начала и указанный сервер получает указанную дату начала на стадии 100. Отсылка и получение могут происходить по сети, такой как Интернет, беспроводная сеть, кабельная сеть, спутниковая связь и т.п. На основании даты начала сервер определяет расписание для первого метода ухода за кожей, используя заранее определенный первый период времени (как правило, 1-31 день, или 2-15 дней, или 7 дней), на стадии 200. Это может включать в себя добавление первого периода времени к дате начала. Пользователь будет наносить первую композицию продукта в продолжение этого первого периода времени. Сервер может извещать (например, путем текстовых сообщений, электронной почты, сообщений в социальных сетях, телефона и т.п.) пользователя один или несколько раз (например, ежедневно) в продолжение первого времени ухода за кожей о применении первой композиции в этот день. В альтернативном случае, сервер может извещать пользователя только о времени смены ухода за кожей на вторую композицию, например перед концом или в конце первого периода ухода за кожей на стадии 300. Сервер может использовать дату начала для определения даты конца первого курса ухода за кожей на основании заранее определенного первого периода ухода за кожей или данных, введенных пользователем. Например, первый период ухода за кожей может продолжаться семь дней, что может быть заранее определенной инструкцией на указанном сервере или может быть внесено или выбрано пользователем. Перед датой конца первого метода ухода за кожей сервер может подсчитать даты начала и конца второго метода ухода за кожей, опять же основываясь заранее определенными данными или основываясь на введенных пользователем данных о желаемой продолжительности второго курса ухода за кожей на стадии 400. Это может включать суммирование первого периода времени и второго периода времени с датой начала или суммирование второго периода времени со значением, определенным на стадии 200 (т.е. концом расписания первого ухода за кожей). Сервер может извещать пользователя перед концом или в конце второго курса ухода за кожей о начале первого курса ухода за кожей в определенную дату на стадии 500. Сервер может повторять стадии 200-500 любое число итераций, как правило, более четырех. Число итераций основано на заранее определенных введенных данных или на данных, введенных пользователем. В ходе второй или более итераций сервер может повторять стадии 200-500 на основании даты начала, продолжительности первого и второго периодов времени и числе итераций. В альтернативном случае, сервер может посылать извещения о любом первом или втором методах ухода за кожей в продолжение любого предшествующего первого или второго периода времени.

В другом варианте осуществления пользователь может сканировать или фотографировать свои обработанные кожные покровы, например используя фотокамеру смартфона, и отсылать сканированное или сфотографированное изображение на сервер. Конфигурация сервера может позволять выдавать индивидуальные инструкции о последующем уходе за кожей из данных в Интернете или приложении и отсылать эти инструкции на компьютер пользователя по сети. В другом варианте осуществления первая и вторая композиции содержатся в разных емкостях в одном контейнере, где у контейнера есть первая помпа, сообщающаяся по текучей среде с емкостью, содержащей первую композицию для дозированной выдачи указанной первой композиции, и вторая помпа, сообщающаяся по текучей среде с емкостью, содержащей вторую композицию для дозированной выдачи указанной второй композиции, причем каждая помпа необязательно расположена на противоположном конце указанного контейнера и каждая помпа необязательно накрыта снимаемым колпачком, чтобы пользователь удалял колпачок с одного конца, держась при этом за колпачок, который накрывает другой конец.

Рассмотрим теперь фиг. 7 и 8, где показан продукт для ухода за кожей 10, включающий в себя контейнер 12, содержащий первую емкость 14, в которой находится первая композиция 60 для ухода за кожей, и вторую емкость 16, в которой находится вторая композиция 62 для ухода за кожей, отличающаяся от указанной первой композиции для ухода за кожей, первую помпу 26, сообщающуюся по текучей среде с первой емкостью 14 с целью выдачи указанной первой композиции для ухода за кожей, и вторую помпу 22, сообщающуюся по текучей среде со второй емкостью 16 с целью выдачи указанной второй композиции для ухода за кожей. Первая и вторая помпы могут быть одинаковыми или разными. Любая пригодная помпа, используемая в области личной гигиены или косметики, считается пригодной.

На фиг. 7 показан вид, иллюстрирующий различное внутреннее содержание емкостей 14 и 16, которое различают как первая композиция 60 и вторая композиция 62.

Рассмотрим фиг. 9-11, где показаны виды в разрезе продукта 10. Как видно из иллюстрации, механизмы помп 20 и 22 в данном варианте осуществления содержат трубки 21 и 23 для перемещения жид-

ких композиций из каждой емкости и выдачи их через отверстия 26 и 28. Пружины 25 и 27 приводят в действие помпу согласно хорошо известным конструкторским решениям. Барьер 40 отделяет первую емкость от второй емкости. Барьер 40 может представлять единое целое с контейнером 12 таким образом, что две емкости не могут быть отделены одна от другой. Снимаемые колпачки 30 и 32 присоединены на каждом соответствующем конце контейнера и закрывают помпы 20 и 22, когда они размещены на контейнере.

Рассмотрим фиг. 12А и 12В, где показан вариант осуществления продукта для ухода за кожей, где снаружи контейнера или на этикетке, прикрепленной на нем, находятся алфавитно-цифровые индикаторы "1" и "2" для различения первой и второй емкостей. Продукт согласно этому варианту осуществления может содержать видимые указатели 50, показывающие каждый день недели, например, напечатанные на этикетке, прикрепленной к контейнеру. На фиг. 12В на продукте есть кольцевая наклейка 55, размещенная пользователем на соответствующий день недели, когда был начат курс ухода за кожей (например, понедельник или "ПН" ("М")), чтобы это служило напоминанием к поочередной смене первой и второй композиций для ухода за кожей каждую неделю в этот определенный день.

В другом варианте осуществления несколько композиций могут содержаться в нескольких отдельных емкостях в одном контейнере, где контейнер содержит помпу, сообщающуюся по текучей среде с емкостью, содержащей первую композицию для дозированной выдачи указанной первой композиции, и помпу, сообщающуюся по текучей среде с емкостью, содержащей вторую композицию для дозированной выдачи указанной второй композиции, причем помпы образуют многосторонний переключающийся механизм (например, переключающуюся помпу) таким образом, что приведение в действие переключающегося механизма с целью доставки первой композиции приведет в состояние готовности исполнительный механизм для доставки второй композиции, в то же время, необязательно, предотвращая приведение в действие переключающегося механизма для доставки первой или любой другой композиции пока заправленный перед пуском переключающийся механизм приводится в действие для доставки второй композиции.

В другом варианте осуществления может использоваться множество одноразовых, необязательно - многоразовых, капсул, причем каждая капсула включает в себя емкость, содержащую стандартную дозу композиции для наружного применения и дозатор для выдачи указанной композиции, где по меньшей мере одна из указанных капсул содержит первую композицию для наружного применения и по меньшей мере одна из указанных капсул содержит вторую композицию для наружного применения; где множество капсул съемно прикреплены друг у другу (непосредственно или косвенно) и могут быть по одной отделены от множества перед дозированной выдачей содержащейся в ней композиции для наружного применения.

В другом варианте осуществления капсулы, содержащие указанную первую композицию для наружного применения, визуально отличаются от капсул, содержащих указанную вторую композицию для наружного применения.

В другом варианте осуществления дозатор содержит срываемую пробку, предназначенную при отрывании открывать отверстие в указанной капсуле. В другом варианте осуществления первая и вторая композиции содержатся в разных емкостях в одном контейнере, где по меньшей мере одна из композиций имеет вид прозрачного геля и по меньшей мере часть стенки указанного контейнера является прозрачной или полупрозрачной таким образом, что первая и/или вторая композиция видна через указанную часть указанной стенки контейнера, и где контейнер содержит индикатор для подсветки указанной прозрачной гелеобразной композиции для указания к применению указанной композиции.

В другом варианте осуществления несколько композиций содержатся в разных емкостях в одном контейнере, где вращающийся дозатор предназначен для дозированной выдачи через общее отверстие либо первой композиции, либо второй композиции в зависимости от угла поворота вращающегося дозатора. В другом варианте осуществления применяется набор или способ, включающий в себя:

(i) одну или несколько композиций, содержащих физиологически приемлемое средство доставки и эффективное количество активного вещества для ухода за кожей;

(ii) по меньшей мере одно устройство для передачи механической или электромагнитной энергии на кожу и

(iii) письменные инструкции для наружного применения указанных первых композиций для наружного применения в течение первого периода времени и применения указанного устройства на этой же области кожи в течение второго периода времени, в любой последовательности, и повторяя один или несколько раз.

Устройство может передавать свет; облучать; доставлять радиочастоту; доставлять тепло; подавать электрический ток; доставлять холод; полировать; слушивать; прикладывать всасывание; насыщать кислородом или иным образом применять воздействие к коже.

Примеры

Следующий пример иллюстрирует конкретный аспект настоящего описания. Этот пример не должен рассматриваться как ограничивающий, поскольку в примере предложено всего лишь конкретное разъяснение и практическое применение вариантов осуществления и их различных аспектов. В каждом

из следующих примеров, где используется экстракт растения *Tiliacora triandra*, экстракт готовили из выращенной гидропонным методом *Tiliacora triandra* и экстрагировали растворителем 80/20 об./об. этанол/вода.

Пример 1.

Дермальные фибробластные клетки человека выращивали в 6-и луночной планшете в среде DMEM (поступает в продажу от Corning, NY) с добавкой 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) и L-глутамин ($1,5 \times 10^5$ клеток/планшет) в течение ночи. По достижении примерно 75% слияния клетки переносили в среду DMEM без FBS и инкубировали 4-6 ч. Затем клетки обрабатывали либо 0,0001% фитолом, либо 1 мкМ ретинолом. Обработку либо одним фитолом, либо одним ретинолом выполняли в среде DMEM без FBS в течение 16 дней. В случае последовательных обработок клетки обрабатывали 0,0001% фитолом в течение 6 дней, а затем - 1 мкМ ретинолом в течение 10 дней или 1 мкМ ретинолом в течение 6 дней, а затем - 0,0001% фитолом в течение 10 дней. Через день среду собирали и клетки снова обрабатывали фитолом или ретинолом таким же образом. После окончания обработки количество коллагена, выделенное в культуральную среду, определяли, используя набор HTRF для человеческого проколлагена I (поступает в продажу от CISBIO, Inc). Результаты приведены на фиг. 1, 2.

На фиг. 1 показаны уровни содержания проколлагена в клетках, обработанных либо одним фитолом, либо одним ретинолом. Выработка клетками проколлагена снижается как в случае обработки фитолом, так и при обработке ретинолом, после дня 13, несмотря на продолжающуюся обработку.

На фиг. 2 показана выработка коллагена для необработанных ("контрольных") клеток, обработанных фитолом клеток, обработанных ретинолом клеток, а также для клеток, сначала обработанных ретинолом, а затем фитолом, и для клеток, сначала обработанных фитолом, а затем ретинолом. Очевидно, что клетки, обработанные в последовательной манере, продемонстрировали увеличившуюся выработку коллагена по сравнению с клетками, обработанными одним активным веществом.

Пример 2.

Клиническую эффективность чередующегося курса продемонстрировали следующим образом.

Для этого исследования набирали субъектов (интервал возрастов 24-59) с легкими-до-умеренных мелкими морщинками и морщинами. Субъектов разделили на две группы: группа 1 получала курс ухода за кожей, состоящий из наружного нанесения состава с α -гидроксикислотой (АНА) один раз в день в течение одной недели, а затем наружного нанесения состава с ретинолом один раз в день на ту же область кожи на лице в течение одной недели. Эти курсы ухода за кожей продолжали чередующимся образом в общей сложности в течение 12 недель. Субъекты в группе 2 получали только наружный уход за кожей с ретинолом один раз в день все 12 недель. Все субъекты прошли двухнедельный кондиционирующий период, в течение которого они не получали какого-либо ухода за кожей с использованием АНА или ретинола. Все субъекты ежедневно наносили на лицо средство с солнечными фильтрами в продолжение кондиционирующего периода и в течение всего 12-недельного исследования.

Все использованные в данном исследовании составы с α -гидроксикислотой, например гликолевой кислотой, и составы с ретинолом приведены в табл. 1.

Таблица 1

<u>Ингредиент</u>	АНА Состав (вес.%)	Состав с ретинолом (вес.%)
Основа - эмульсия типа "масло-в-воде"	<i>Сколько необходимо</i>	<i>Сколько необходимо</i>
Ретинол	--	0,1
Гликолевая кислота (70%)	4,63	--
Фитол	1	--
Аскорбат натрия	--	0,2
Тиодипропионовая кислота	1	--
Триоксаундекандионовая кислота (90%)	1,4	--

Область нанесения была обследована и оценена дерматологом перед началом исследования и после 4, 8 и 12 недель. Результаты сведены в табл. 2.

Таблица 2

Параметр	Средняя величина % улучшения по сравнению с исходным состоянием Величина, соответствующая 90-ому перцентилю улучшения от исходного состояния [% участников с улучшениями от исходного состояния]					
	Неделя 4		Неделя 8		Неделя 12	
	Группа 1 (N = 32)	Группа 2 (N = 32)	Группа 1 (N = 31)	Группа 2 (N = 31)	Группа 1 (N = 31)	Группа 2 (N = 31)
Текстура	36 50 [97]	35 50 [100]	39 50 [97]	40 50 [100]	44 60 [97]	43 50 [100]
Ровный тон кожи	23 33 [81]	20 33 [74]	29 40 [97]	25 40 [84]	33 50 [97]	30 50 [90]
Недостаточная чистота	34 50 [100]	29 50 [94]	38 50 [100]	35 50 [100]	42 60 [100]	37 50 [97]
Дискретная пигментация	14 33 [42]	9 50 [19]	19 50 [52]	17 50 [45]	25 50 [58]	19 50 [55]
Пестрая пигментация	18 50 [48]	--	23 50 [52]	15 50 [42]	29 67 [61]	19 50 [52]
Мелкие морщины (в целом)	24 25 [94]	22 25 [84]	34 50 [100]	32 50 [100]	45* 50 [100]	40 50 [100]
Глубокие морщины (в целом)	6 25 [23]	7 25 [26]	20 33 [77]	19 33 [71]	22 40 [77]	20 33 [74]

*Статистически значимое ($p \leq 0,05$) улучшение в ходе обработки ретинолом (группа 2).

Как показано в табл. 2, улучшения по сравнению с начальным состоянием отмечались уже через четыре недели после начала исследования, с выраженными улучшениями тона кожи, чистоты и уменьшением дискретной пигментации. К 12 неделе статистически значимое уменьшение внешнего вида тонких линий было продемонстрировано в группе с чередующимся уходом за кожей (группа 1) по сравнению с группой с уходом за кожей ретинолом (группа 2). Этот результат был неожиданным, поскольку группа с чередующимся уходом за кожей (группа 1) получила половину общей дозы ретинола по сравнению с дозой ретинола, которую получила группа с уходом за кожей ретинолом, и обычно считается, что уходом за кожей с использованием АНА не возможно достичь такого же улучшения морщин/тонких линий, как при использовании ретинола.

Примеры 3-10.

Исследование гиалуроновой кислоты (НА) в клетках фибробласта кожи человека.

Были проведены серии экспериментов для исследования эффектов от курсов ухода за кожей с активными ингредиентами на выработку гиалуроновой кислоты в клетках фибробласта кожи человека (HDF). Исследовали следующие пять курсов ухода за кожей:

- (1) активный ингредиент А, один;
- (2) активный ингредиент В, один;
- (3) комбинация активных ингредиентов А+В;
- (4) активный ингредиент А, один, а затем - активный ингредиент В, один ("А/В");
- (5) активный ингредиент В, один, а затем - активный ингредиент А, один ("В/А").

В случае курсов ухода за кожей (1), (2) и (3) активные ингредиенты вводили в клетки в течение 10 последовательных дней. В случае курсов ухода за кожей (4) и (5) (последовательные курсы) клетки обрабатывали активным ингредиентом А или активным ингредиентом В в течение 5 дней, а затем активным ингредиентом В или активным ингредиентом А в течение 5 дней соответственно.

Дермальные фибробластные клетки человека выращивали в 96-луночных планшетах в среде

DMEM (поступает в продажу от CORNING, NY) с добавкой 10% FBS и L-глутамин. По достижении примерно 75% слияния клетки переносили в среду DMEM без FBS и инкубировали 4-6 ч. Разные лунки распределяли к одному из курсов ухода за кожей (1)-(5), как описано выше, при этом на каждый курс ухода за кожей приходилось по шесть лунок (т.е. n=6). Все активные ингредиенты приготавливали в виде эмульсий и наносили непосредственно на клетки HDF. Конкретные активные ингредиенты, используемые в каждом из пяти курсов ухода за кожей, приведены в табл. 3. После обработки клетки собирали и измеряли количество выработанной клетками гиалуроновой кислоты, используя поступающий в продажу анализ на HA (можно приобрести у CORGENIX Inc., CO).

Таблица 3

Пр.	Активное вещество А	[А]	Активное вещество В	[В]
3	<i>Tiliacora triandra</i>	0,10%	Ниацинамид	0,10%
4	Ретинол	1 мкМ	<i>Coleus forskohlii</i>	0,001%
5	Гликолевая кислота	1 мМ	Ниацинамид	0,1%
6	КТФК	0,001%	<i>Tiliacora triandra</i>	0,1%
7	Гликолевая кислота	1 мМ	<i>Tiliacora triandra</i>	0,1%
8	Гликолевая кислота	1 мМ	Тетрапептид -4	0,10%
9	Гликолят натрия	10 мкМ	Фитол	0,010%
10	Гликолят натрия	10 мкМ	Ретинол	1 мкМ

Результаты сведены в табл. 4 и показаны в виде диаграммы на фиг. 13-17 в виде процента изменения относительно контроля (т.е. клетки, обработанные такой же эмульсией, но без активных ингредиентов).

Таблица 4

Пр.	Только А (% изменения в НА)	Только В (% изменения в НА)	А + В (% изменения в НА)	А/В (% изменения в НА)	В/А (% изменения в НА)
3	49,5	-51,6	7,87	45,2	80,2
4	11,7	-3,04	19,9	--	34,9
5	20,8	-51,6	-6,9	30,6	11,6
6	23,7	49,5	186,7	120,7	87,6
7	20,8	49,5	100	98,8	63,2
8	20,8	15,1	38,1	-5,52	0,0
9	-2,54	67,7	-6,47	15,6	--
10	-2,54	11,7	27,5	26,3	--

Как показано в табл. 4 и на фиг. 13-17, последовательная обработка с определенными активными ингредиентами эффективна для стимулирования выработки НА. Последовательная обработка в примерах 3-6 и 10 привела более чем к суммарному улучшению. В каждом из примеров 3-5 и 10 продемонстрировано статистически значимое увеличение выработки НА по сравнению с тем, когда эти активные ингредиенты используются по одному или одновременно. Например, пример 3 (см. фиг. 11) демонстрирует, что последовательная обработка ниацинамидом, а затем экстрактом *Tiliacora triandra* приводит к более высоким уровням выработки НА по сравнению с обработкой одним *Tiliacora triandra*, одним ниацинамидом или с одновременной обработкой *Tiliacora triandra* и ниацинамидом.

Пример 11.

Измерение НА на полнослойных 3D моделях кожи для чередующихся курсов ухода за кожей.

Были проведены серии экспериментов для исследования эффектов от курсов ухода за кожей с гликолевой кислотой и *Tiliacora triandra* на выработку гиалуроновой кислоты (НА) на полнослойных 3D культурах кожи. Исследовали пять разных курсов ухода за кожей:

- (1) 4% гликолевая кислота, одна;
- (2) 0,2% *Tiliacora triandra*, один;
- (3) комбинация 4% гликолевой кислоты + 0,2% *Tiliacora triandra*;
- (4) 4% гликолевая кислота, одна, а затем - 0,2% *Tiliacora triandra*, один;
- (5) 0,2% *Tiliacora triandra*, один, а затем - 4% гликолевая кислота, одна.

Гликолевую кислоту применяли наружно на 3D ткань, а *Tiliacora triandra* вводили через ростовую среду. В случае курсов ухода за кожей (1), (2) и (3) активные ингредиенты или ингредиенты применяли к клеткам в течение 4 последовательных дней. В случае курсов ухода за кожей (4) и (5) (последовательные курсы) клетки обрабатывали гликолевой кислотой или *Tiliacora triandra* в течение 2 дней, а затем - *Tiliacora triandra* или гликолевой кислотой в течение 2 дней соответственно.

Ткани EFT400FT 3D кожи человека (MatTek, MA) культивировали, следуя инструкциям производителя. Каждый курс ухода за кожей применяли к 12 образцам 3D кожи. Разные образцы 3D кожи распределяли к одному из курсов ухода за кожей (1)-(5), как описано выше, при этом на каждый курс ухода за кожей приходилось по 12 моделей кожной ткани (т.е. n=12). После обработки клетки собирали и измеряли количество выработанной клетками гиалуроновой кислоты, используя поступающий в продажу анализ на HA (можно приобрести у CORGENIX Inc., CO).

Таблица 5

Гликолевая кислота	<i>Tiliacora triandra</i>	Гликолевая кислота + <i>Tiliacora triandra</i>	Гликолевая кислота / <i>Tiliacora triandra</i>	<i>Tiliacora triandra</i> / гликолевая кислота
42,6	36,1	79,2	88,4	-29,4

Результаты приведены в табл. 5 и показаны в виде диаграммы на фиг. 18 в виде процента изменения относительно контроля (т.е. модели, обработанные такой же эмульсией, но без активных ингредиентов). Последовательная обработка гликолевой кислотой, а затем экстрактом *Tiliacora triandra* эффективна для стимулирования выработки HA. Пример 11 (см. фиг. 16) показывает, что последовательная обработка гликолевой кислотой, а затем - *Tiliacora triandra* приводит к статистически значимому повышению уровня выработанной HA, чем обработка любым одним из активных веществ.

Примеры 12, 13.

Исследование проколлагена I типа на клетках фибробласта кожи человека.

Были проведены серии экспериментов для исследования эффектов от курсов ухода за кожей с активными ингредиентами, показанными в табл. 6, на выработку проколлагена I типа в клетках фибробласта кожи человека (HDF). Исследовали пять разных курсов ухода за кожей:

- (1) активный ингредиент А, один;
- (2) активный ингредиент В, один;
- (3) комбинация активных ингредиентов А+В;
- (4) активный ингредиент А, один, а затем - активный ингредиент В, один;
- (5) активный ингредиент В, один, а затем - активный ингредиент А, один.

В случае курсов ухода за кожей (1), (2) и (3) активные ингредиенты применяли к клеткам в течение 10 последовательных дней. В случае курсов ухода за кожей (4) и (5) (последовательные курсы) клетки обрабатывали активным ингредиентом А или В в течение 5 дней, а затем обрабатывали другим активным ингредиентом В или А в течение 5 дней соответственно. Дермальные фибробластные клетки человека выращивали в 96-луночных планшетах в среде DMEM (поступает в продажу от CORNING, NY) с добавкой 10% FBS и L-глутамина. По достижении примерно 75% слияния клетки переносили в среду DMEM без FBS и инкубировали 4-6 ч. Разные лунки распределяли к одному из курсов ухода за кожей (1)-(5), как описано выше, при этом на каждый курс ухода за кожей приходилось по шесть лунок. Все активные ингредиенты приготавливали в виде эмульсий и наносили непосредственно на клетки HDF. Конкретные активные ингредиенты, используемые в каждом из пяти курсов ухода за кожей, приведены в табл. 6. После обработки проводили измерения количеств проколлагена, выработанного клетками, используя доступный в продаже набор для количественного анализа проколлагена I типа на основе иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA) (можно приобрести у компании TAKARA Inc., KR).

Таблица 6

Пр.	Активное вещество А	[А]	Активное вещество В	[В]
12	Ретинол	1 мкМ	<i>Coleus forskohlii</i>	0,001%
13	Фитол	0,0001%	Ретинол	1 мкМ

Результаты приведены в табл. 7 и показаны в виде диаграммы на фиг. 19, 20 в виде процента изменения относительно контроля (т.е. клетки, обработанные такой же эмульсией, но без активных ингреди-

ентов).

Таблица 7

Пр.	Только А (% изменения содержания проколлагена)	Только В (% изменения содержания проколлагена а)	А + В (% изменения содержания проколлагена)	А/В (% изменения содержания проколлагена)	В/А (% изменения содержания проколлагена а)
12	13,6	12,3	4,7	—	26,8
13	19,1	3,9	—	75,7	92,6

Как показано в табл. 7, последовательная обработка экстрактом *Coleus forskohlii*, а затем ретинолом клеток фибробласта кожи человека (HDF) приводит к статистически значимому улучшению выработки проколлагена I типа по сравнению с обработкой только ретинолом, только *Coleus forskohlii* или одновременным применением ретинола и *Coleus forskohlii*. Сходным образом, очевидно, что в результате последовательных обработок фитолом/ретинолом (А/В) и ретинолом/фитолом (В/А) клеток HDF происходит статистически значимое увеличение выработки проколлагена I типа, чем в результате обработки клеток каждым из этих активных веществ отдельно. Последовательная обработка ретинолом/фитолом в примере 13 привела более чем к суммарному улучшению.

Примеры 14-16.

Меланин в 3D моделях кожи.

Была проведена серия экспериментов для оценки действия курсов ухода за кожей с активными ингредиентами, показанными в табл. 8, на выработку меланина в 3D моделях. Исследовали четыре разных курса ухода за кожей:

- (1) активный ингредиент А, один;
- (2) активный ингредиент В, один;
- (3) комбинация активных ингредиентов А+В;
- (4) активный ингредиент А, один, а затем - активный ингредиент В, один, как подробно показано в табл. 8.

В случае курсов ухода за кожей (1), (2) и (3) активные ингредиенты применяли к клеткам в течение 14 последовательных дней. В случае курса ухода за кожей (4) (последовательный курс) клетки обрабатывали активным ингредиентом А в течение 7 дней, а затем обрабатывали другим активным ингредиентом В в течение 7 дней.

Таблица 8

Пр.	Активное вещество А	[А]	Активное вещество В	[В]
14	Ниацинами д	0,1%	Гексилрезорци н	0,05%
15	TDPA	1%	Ниацинамид	0,1%
16	TDPA	1%	Гексилрезорци н	0,05%

Ткани кожи человека 3D MelanoDerm MEL-B (можно приобрести у компании MatTek, MA) культивировали, следуя инструкциям производителя. Разные модели кожной ткани распределяли к одному из курсов ухода за кожей (1)-(4), как описано выше, при этом на каждый курс ухода за кожей приходилось по шесть моделей (т.е. n=6). Все активные ингредиенты готовили в виде эмульсий и наносили непосредственно на модели кожи. Конкретные активные ингредиенты, используемые в каждом из четырех курсов ухода за кожей, приведены в табл. 8. После обработки модели кожной ткани собирали и измеряли количество выработанного клетками меланина с использованием анализа меланина SOLVABLE. Обработанные ткани кожи готовили, используя забуференный фосфатом физиологический раствор и бикарбонат натрия. Каждую кожную ткань вносили в 500 мкл 0,5 М солибилизирующего агента SOLVABLE (можно приобрести у компании Packard BioScience) и инкубировали при 95° в течение ночи. Поглощение каждым образцом кожной ткани измеряли при 490 нм и эту величину поглощения сравнивали со стандартной кривой, чтобы получить количество меланина, выработанного в каждой модели кожной ткани, и их пигментацию.

Таблица 9

Пр	А (% изменения пигментации)	В (% изменения пигментации)	А + В (% изменения пигментации)	А/В (% изменения пигментации)
14	-18,9	140,4	95,9	77,8
15	-19,1	-18,9	-24,2	-20,4
16	-19,1	140,4	34,1	39,7

Результаты уходов за кожей по измерению содержания выработанного меланина показаны в табл. 9 в виде процента изменения относительно контроля (т.е. необработанные образцы или образцы, обработанные такой же эмульсией, но без активных ингредиентов).

Пример 17.

Гиалуроновое исследование на клетках фибробласта кожи человека в ответ на прерывистый курс ухода за кожей.

Были проведены серии экспериментов для исследования эффектов от разных курсов ухода за кожей с активными ингредиентами, показанными в табл. 9, на выработку гиалуроновой кислоты (НА) в клетках фибробласта кожи человека (HDF). Исследовали два разных курса ухода за кожей:

- (1) активный ингредиент А применяли к клеткам в течение 12 последовательных дней;
- (2) активный ингредиент применяли к клеткам в течение 2 последовательных дней, а затем применяли среду, не содержащую активный ингредиент в течение двух последовательных дней, повторяя, пока продолжительность обработки не достигнет 12 последовательных дней.

Дермальные фибробластные клетки человека выращивали в 96-луночных планшетах в среде DMEM (поступает в продажу от CORNING, NY) с добавкой 10% FBS и L-глутамина. По достижении примерно 75% слияния клетки переносили в среду DMEM без FBS и инкубировали 4-6 ч. Разные лунки распределяли к одному из курсов ухода за кожей (1)-(2), как описано выше, при этом на каждый курс ухода за кожей приходилось по шесть лунок. Все активные ингредиенты приготавливали в виде эмульсий и наносили непосредственно на клетки HDF. Конкретные активные ингредиенты, используемые в каждом из двух курсов ухода за кожей, приведены в табл. 10. После обработки клетки собирали и измеряли количество выработанной клетками гиалуроновой кислоты (НА), используя поступающий в продажу анализ на НА (можно приобрести у CORGENIX Inc., CO).

Таблица 10

Активный ингредиент	Конц. активного ингредиента	% изменение в НА по сравнению с контролем (ежедневное)	% изменение в НА по сравнению с контролем (прерывистый)
<i>Tiliacora triandra</i>	0,05%	184,1	127,7
Ниацинамид	0,10%	-36,5	1,3
Гликолевая кислота	1 мМ	9,1	5,1
Ретинол	1 мкМ	17,2	32,0
Фитол	0,01%	-4,0	25,1

Результаты сведены в табл. 10 в виде процента изменения относительно контроля (т.е. клетки, обработанные такой же эмульсией, но без активных ингредиентов). Как показано в табл. 10, прерывистая обработка фитолом и ретинолом привела к значительно большей выработке гиалуроновой кислоты, чем в ежедневных курсах обработки активными веществами клеток HDF. Кроме того, прерывистая обработка с использованием *Tiliacora triandra* или гликолевой кислоты была только незначительно менее эффективна, чем ежедневная обработка, несмотря на то, что в продолжение всей обработки при прерывистой обработке была использована половина активного вещества, затраченного при ежедневной обработке. Поскольку различные изменения могут быть сделаны в вышеописанном объекте изобретения без отхода от объема и сущности настоящего изобретения, предполагается, что весь объект, содержащийся в вышеприведенном описании или определенный в прилагаемой формуле изобретения, должен интерпретироваться как описательный и иллюстрирующий настоящее изобретение. В свете вышеприведенных положений настоящее изобретение может иметь множество модификаций и вариантов. Соответственно, настоящее описание предназначено охватывать все такие альтернативы, модификации и вариации, которые

подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения дерматологических признаков старения кожи человека, включающий в себя в любом порядке стадии (1) наружного нанесения на область кожи, где это требуется, не реже одного раза в день первой композиции для ухода за кожей, содержащей в физиологически совместимом средстве доставки эффективное количество ретиноида, в течение первого периода времени продолжительностью от 2 до 31 дня; (2) наружного нанесения на указанную кожу не реже одного раза в день второй композиции для ухода за кожей, отличающейся от указанной первой композиции для ухода за кожей, содержащей в физиологически совместимом средстве доставки одну или несколько активных в отношении кожи α -гидроксикислот и/или один или несколько активных в отношении кожи антиоксидантов, не включающих ферменты и гидрохинон, и не содержащей эффективное количество ретиноида, в течение второго периода времени продолжительностью от 2 до 31 дня; и (3) повторения стадий (1) и (2) столько раз, сколько достаточно для уменьшения упомянутых дерматологических признаков старения кожи.

2. Способ согласно п.1, где указанное уменьшение дерматологических признаков старения выбирают из группы, состоящей из:

- (a) лечение, уменьшение и/или предотвращение мелких морщинок и/или морщин;
- (b) уменьшение размера пор на коже;
- (c) улучшение толщины, наполненности и/или натянутости кожи;
- (d) улучшение гладкости, напряженности и/или мягкости кожи;
- (e) улучшение тона, светимости и/или чистоты кожи;
- (f) улучшение в выработке проколлагена и/или коллагена;
- (g) улучшение в поддержании уровня и реконструкции эластина;
- (h) улучшение текстуры кожи и/или способствование ее ретекстуризации;
- (i) улучшение восстановления барьерных свойств кожи и/или его функционирования;
- (j) улучшение внешнего вида очертания кожи;
- (k) восстановление блеска и/или яркости кожи;
- (l) пополнение основных питательных веществ и/или составляющих в коже;
- (m) улучшение внешнего вида кожи, нарушенного под действием старения и/или менопаузы;
- (n) улучшение увлажнения кожи;
- (o) повышение эластичности и/или восстанавливаемости кожи;
- (p) лечение, уменьшение и/или предотвращение обвисания кожи;
- (q) улучшение плотности кожи;
- (r) уменьшение пигментных пятен и/или неровности цвета кожи;
- (s) улучшение оптических свойств кожи посредством рассеяния или отражения света.

3. Способ согласно п.1 или 2, где продолжительность указанного первого периода времени составляет от 2 до 15 дней и продолжительность указанного второго периода времени составляет от 2 до 15 дней или где продолжительность указанного первого периода времени составляет 7 дней и продолжительность указанного второго периода времени составляет 7 дней.

4. Способ согласно любому из пп.1-3, где указанные первый и второй периоды времени являются последовательными таким образом, что один начинается на следующий день после последнего дня другого.

5. Способ согласно любому из пп.1-4, где указанная вторая композиция для ухода за кожей содержит одну или несколько α -гидроксикислот, выбранных из гликолевой кислоты, молочной кислоты и лимонной кислоты.

6. Способ согласно любому из пп.1-5, где указанная вторая композиция для ухода за кожей содержит один или несколько антиоксидантов, выбранных из аскорбиновой кислоты, бета-каротина, гексилрезорцина, токоферола и его ацетатных сложных эфиров, фитола, фитановой кислоты и тиодипропионовой кислоты и ее диалкиловых эфиров.

7. Способ согласно любому из пп.1-6, где указанные физиологически совместимые средства доставки независимо имеют вид эмульсий типа масло-в-воде, эмульсий типа вода-в-масле, водных сывороток и/или гелей.

8. Способ согласно п.7, где указанные физиологически совместимые средства доставки представляют собой эмульсию типа масло-в-воде, содержащую массовую долю 0,01-10% эмульгатора.

9. Способ согласно любому из пп.1-8, где указанная первая композиция для ухода за кожей содержит массовую долю от 0,01 до 1% ретинола.

10. Способ согласно любому из пп.1-9, где указанная вторая композиция для ухода за кожей содержит массовую долю от примерно 0,01 до примерно 10% фитола, массовую долю от примерно 0,01 до примерно 10% гликолевой кислоты и/или массовую долю от примерно 0,01 до примерно 10% тиодипропионовой кислоты или ее эфиров.

11. Применение продукта для ухода за кожей в способе по любому из пп.1-10, где указанный про-

дукт включает контейнер, содержащий:

(а) первую емкость, содержащую первую композицию для ухода за кожей, включающую пригодное для наружного применения средство доставки и эффективное количество ретиноида;

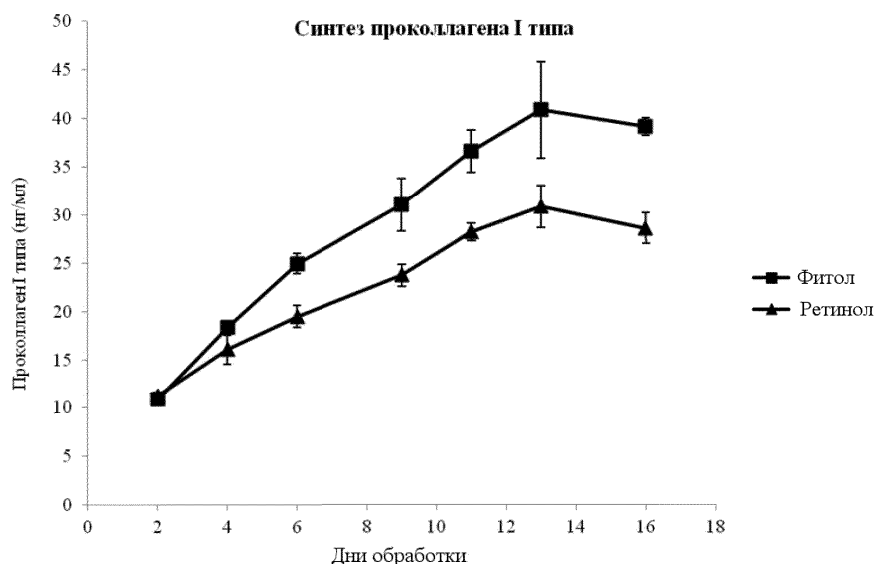
(б) вторую емкость, содержащую вторую композицию для ухода за кожей, отличающуюся от указанной первой композиции для ухода за кожей, включающую пригодное для наружного применения средство доставки и эффективное количество, представляющее собой массовую долю от 0,001 до 5% фитола, и/или тиодипропионовой кислоты (TDPA) или ее диалкиловых эфиров, и/или гликолевой кислоты;

(в) первую помпу, сообщающуюся по текучей среде с первой емкостью для выдачи указанной первой композиции для ухода за кожей;

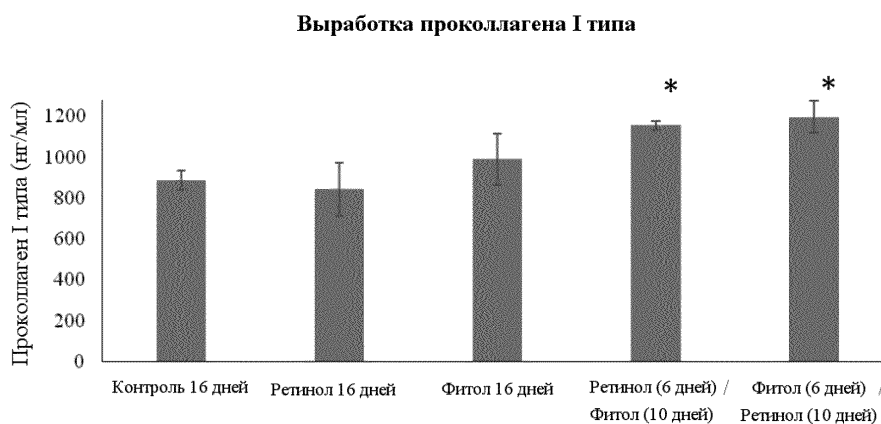
(г) вторую помпу, сообщающуюся по текучей среде со второй емкостью для выдачи указанной второй композиции для ухода за кожей; и

(д) инструкции для наружного нанесения на область кожи, где это требуется, указанных первой и второй композиций, в любом порядке, попеременным образом, так, что указанную первую композицию наносят не реже одного раза в день в течение первого периода времени продолжительностью от 2 до 31 дня и указанную вторую композицию наносят не реже одного раза в день в течение второго периода времени продолжительностью от 2 до 31 дня.

12. Применение по п.11, где указанный контейнер имеет форму удлиненного цилиндра, где указанные первая помпа и вторая помпа расположены на противоположных концах контейнера.



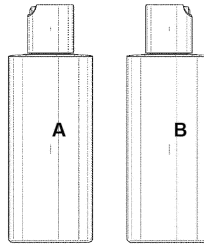
Фиг. 1



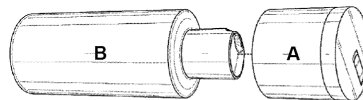
Фиг. 2

МЕСЯЦ						
ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ
	1 А	2 А	3 А	4 А	5 А	6 А
7 А	8 В	9 В	10 В	11 В	12 В	13 В
14 В	15 А	16 А	17 А	18 А	19 А	20 А
21 А	22 В	23 В	24 В	25 В	26 В	27 В
28 В	29 А	30 А	31 А			

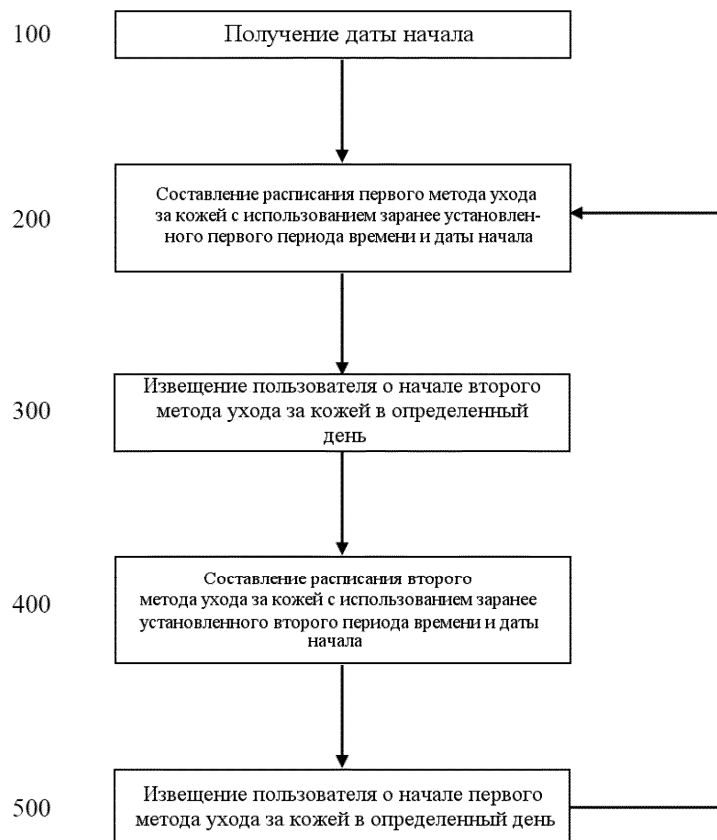
Фиг. 3



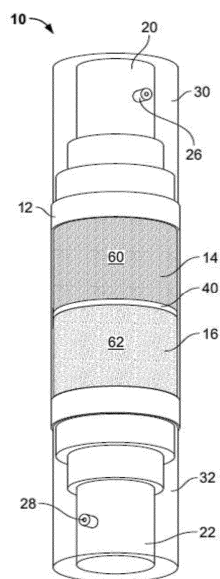
Фиг. 4



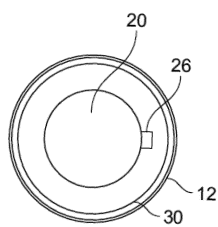
Фиг. 5



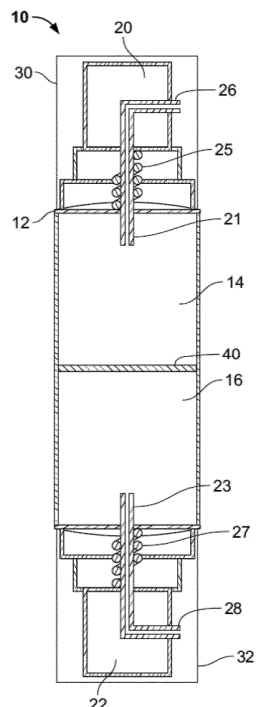
Фиг. 6



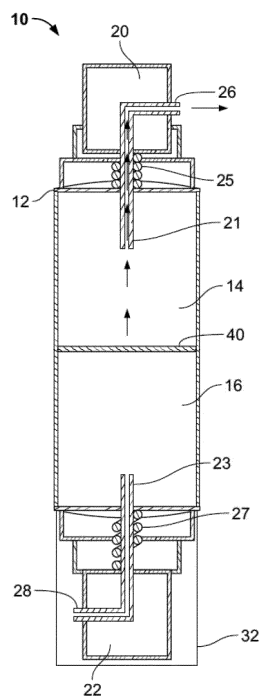
Фиг. 7



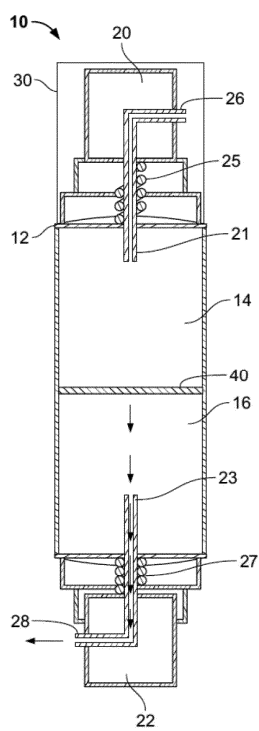
Фиг. 8



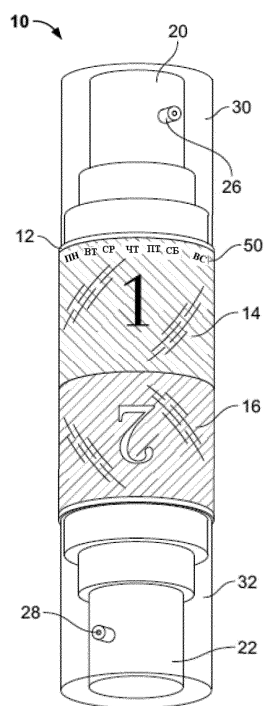
Фиг. 9



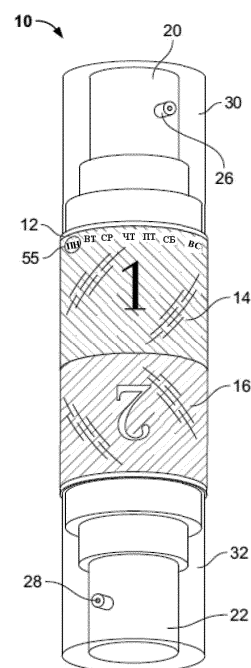
Фиг. 10



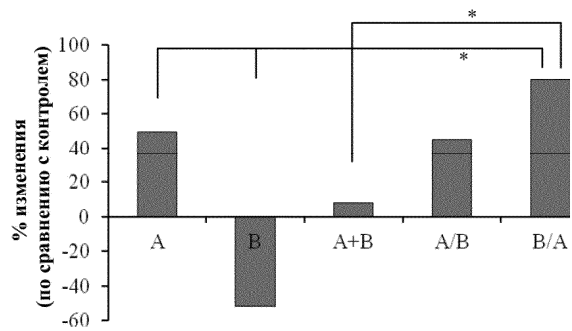
Фиг. 11



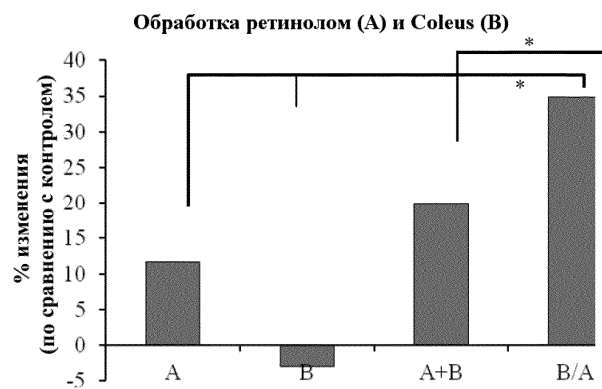
Фиг. 12А



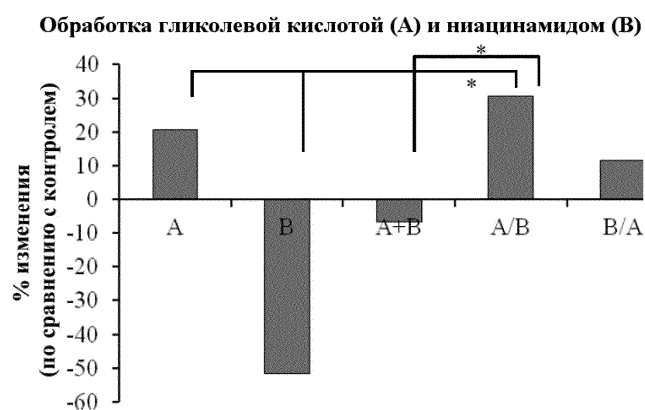
Фиг. 12В

Обработка *Tiliacora* (А) и нинамином (В)

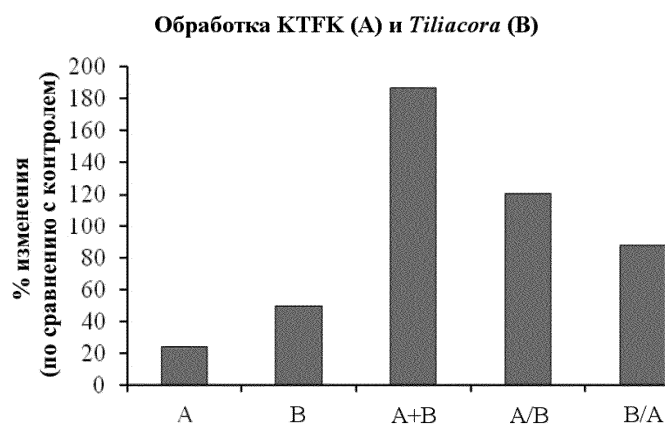
Фиг. 13



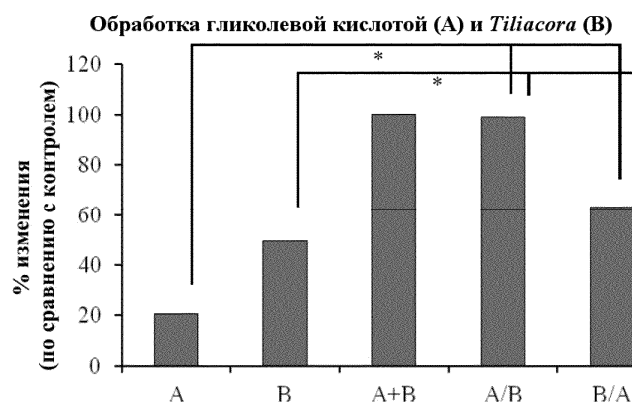
Фиг. 14



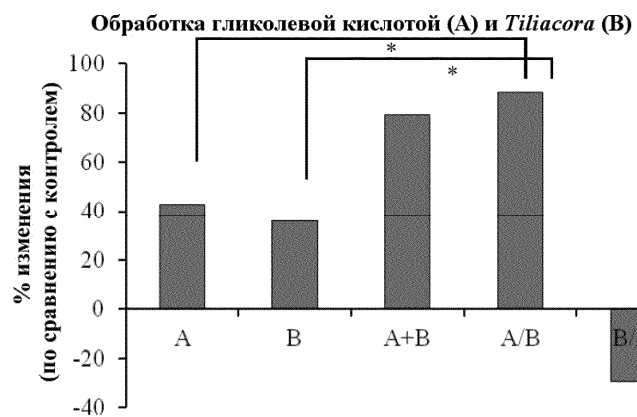
Фиг. 15



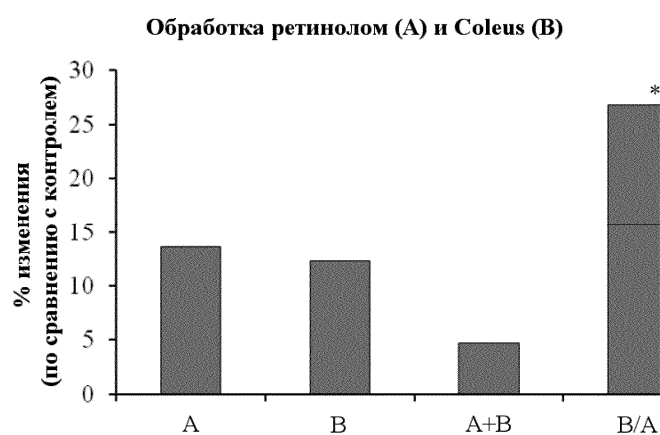
Фиг. 16



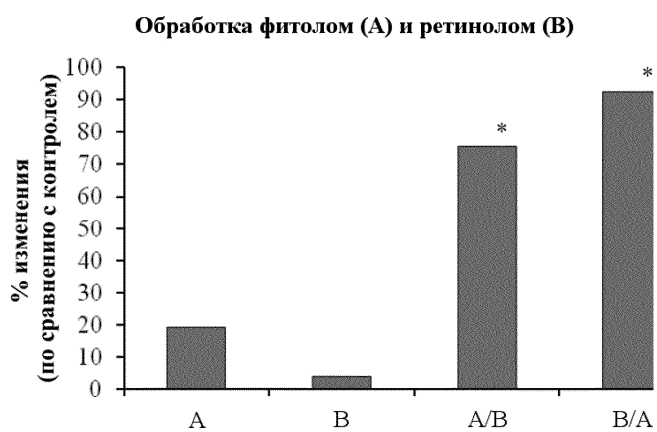
Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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