

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291736 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.30

(51) Int. Cl. A61K 8/35 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.05.08

(54) СПОСОБ СТАБИЛИЗАЦИИ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ
И БЛАГОТВОРНО ВЛИЯЮЩАЯ НА КОЖУ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ
СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

(31) 16169468.2

(32) 2016.05.12

(33) EP

(62) 201892135; 2017.05.08

(71) Заявитель:
ЮНИЛЕВЕР ГЛОБАЛ АйПи
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Лоу Аньцин, Моаддел Тинуш, Пател
Анил Бабубхай (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Описаны способ стабилизации предшественников ретиновой кислоты и благотворно влияющая на кожу композиция, содержащая такие стабилизированные предшественники ретиновой кислоты. Указанная композиция содержит предшественник ретиновой кислоты и резорцин для борьбы с окислением предшественника в композиции in situ.

202291736

A2

A2

202291736

СПОСОБ СТАБИЛИЗАЦИИ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И БЛАГОТВОРНО ВЛИЯЮЩАЯ НА КОЖУ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

5 Область техники

Настоящее изобретение относится к способу стабилизации предшественников ретиноевой кислоты и к благотворно влияющей на кожу композиции, содержащей такие стабилизированные предшественники. Более конкретно, настоящее изобретение
10 относится к способу и благотворно влияющей на кожу композиции, в которой применяется благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, для предотвращения окисления предшественников ретиноевой кислоты *in situ*. Композиции согласно настоящему изобретению неожиданно являются стабильными, не имеют неприятного запаха и не изменяют цвет, и не раздражают кожу при местном применении.

15
Уровень техники
Многие потребители считают нужным ухаживать за кожей с помощью способов, основанных на нанесении композиций для местного применения, особенно в случае, когда
20 потребители хотят выглядеть моложе за счет уменьшения глубоких и мелких морщин на лице, а также пигментных пятен на коже.

Свести к минимуму старение кожи, вызванное как внутренним состоянием организма, так и воздействием ультрафиолетовых лучей, часто пытаются с помощью композиций,
25 содержащих предшественники ретиноевой кислоты. Хотя такие композиции могут оказывать благоприятное влияние на кожу, нестабильность таких предшественников, как правило, в результате окисления *in situ*, приводит к преждевременному образованию ретиноевой кислоты, а также других окисленных соединений в упакованных композициях и перед нанесением. Это приводит к тому, что продукт может раздражать кожу потребителя
30 вскоре после нанесения, обладать неприятным запахом и/или оттенком. Это может даже привести к нестабильной композиции, содержащей окисленные соединения, влияние которых на кожу не всегда может быть положительным.

Все больший интерес вызывает создание стабильной благотворно влияющей на кожу
35 композиции, которая подходит для оказания благотворного влияния на кожу и в которой снижено содержание продуктов преждевременного окисления предшественников ретиноевой кислоты.

Соответственно, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей стабилизированные предшественники ретиноевой кислоты, которые стабилизированы агентом, благотворно влияющим на кожу, содержащим резорцин. Композицию согласно
5 настоящему изобретению неожиданно можно наносить местно, не вызывая раздражения кожи, при отсутствии неприятного запаха и изменения цвета, с одновременным обеспечением превосходного благоприятного воздействия на кожу. Композиция согласно настоящему изобретению обеспечивает лучшее проникновение предшественников ретиноевой кислоты в кожу, таким образом что они могут превращаться в ретиноевую
10 кислоту после проникновения, и обладает улучшенной эффективностью.

Дополнительные сведения

В данной области техники предпринимались попытки приготовления составов для ухода за
15 кожей. В патенте США № 4826828 описаны композиции, содержащие ретинол и летучие силиконы.

Известны и другие попытки приготовления составов для ухода за кожей. В патенте США № 8299127 описаны способ и композиция для равномерного нанесения водорастворимых
20 активных веществ на кожу.

Известны также и следующие попытки приготовления составов для ухода за кожей: в ЕР0093770В1 описаны композиции, содержащие ретиноиды и миноксидил, для усиления
25 роста волос на голове.

В патентах США № 6863897, 6869598, и 6858217 описаны композиции для местного применения, содержащие резорцин.

Ни в одном из приведенных выше дополнительных источников не описана композиция,
30 содержащая стабилизированные предшественники ретиноевой кислоты, которые стабилизированы благотворно влияющим на кожу агентом, содержащим резорцин.

Краткое описание изобретения

35 В первом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей:
(а) предшественник ретиноевой кислоты;

(b) благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное; и

(c) косметически приемлемый носитель

причем благотворно влияющий на кожу агент препятствует окислению предшественника ретиноевой кислоты, и предшественник ретиноевой кислоты и благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, присутствует в массовом соотношении от 0,2:4 до 4:0,2, включая все входящие массовые соотношения.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способу предотвращения окисления предшественника ретиноевой кислоты *in situ*.

Все другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными после рассмотрения подробного описания и примеров, которые следуют ниже.

В настоящем документе под кожей подразумевают кожу на ступнях, лице, шее, груди, спине, плечах, руках, ногах, ягодицах и кожу головы (включая волосы). Композиция согласно настоящему изобретению включает кремы, лосьоны, бальзамы, сыворотки, дезодоранты и антиперспиранты, шампуни, кондиционеры, кусковые и жидкие моющие средства. В предпочтительном варианте реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой несмываемую композицию, такую как несмываемые крем или лосьон.

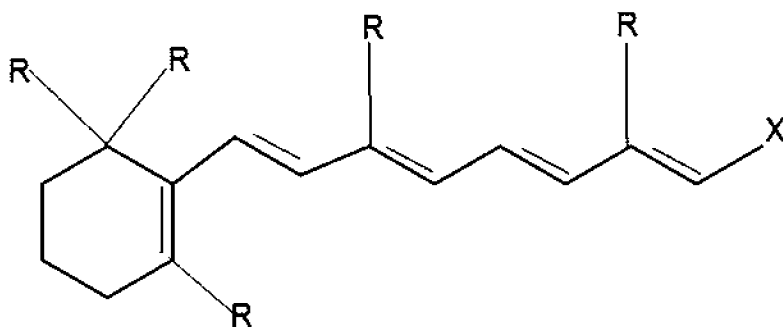
Благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное («SBA»), обозначает агент, который по меньшей мере на 25% масс. состоит из резорцина и/или его производного и предпочтительно от 40 до 95 процентов резорцина и/или его производного, и наиболее предпочтительно полностью состоит из резорцина и/или его производных. Благотворно влияющий на кожу агент включает агент, который может входить в состав композиции согласно настоящему изобретению для улучшения характеристик кожи. Предшественник ретиноевой кислоты («RAP») обозначает компонент, который при окислении может превращаться в ретиноевую кислоту. Примеры такого компонента включают ретинол, ретиналь, ретинилпропионат, ретинилпальмитат, гидроксианазатил ретиноат (т.е., Retextra®), их смеси или подобные. Более предпочтительными предшественниками ретиноевой кислоты в контексте настоящего изобретения являются ретиналь, ретинилпропионат, ретинилпальмитат, гидроксианазатил ретиноат (т.е., Retextra®) и их смеси. Еще более предпочтительными являются ретинилпропионат, гидроксианазатил ретиноат (т.е., Retextra®) и их смеси. Наиболее предпочтительным является гидроксианазатил ретиноат (т.е., Retextra®). Если явным

образом не указано иное, все диапазоны, описанные в настоящем документе, включают все диапазоны, включенные в них. Термин «включает» охватывает термины «по существу состоит из» и «состоит из». Во избежание сомнений, композиция, содержащая предшественник ретиноевой кислоты, резорцин и косметический носитель, также должна включать композицию, по существу состоящую из, и композицию, состоящую из них. Все проценты, используемые в настоящем документе, обозначают массовые проценты, если не указано иное. Предполагается, что композиция согласно настоящему изобретению включает благотворно влияющую на кожу композицию, подходящую для реализации и применения (например, местного) потребителем. Композиция согласно настоящему изобретению, подходящая для оказания благотворного влияния на кожу, может представлять собой эмульсию или композицию, которая не содержит воды и эмульгатора. Отсутствие неприятного запаха и изменения цвета неожиданно означает отсутствие ухудшения по сравнению с контрольным разрушением SBA. В настоящем документе термин «стабильный» обозначает измеримое снижение окисления предшественника ретиноевой кислоты в композиции (т.е., *in situ*). Производное резорцина обозначает, что по меньшей мере один Н в кольцевой структуре и/или в гидроксильной группе резорцина заменен на алкильную группу. Предпочтительными RAP, применяемыми в настоящем изобретении, являются 4-замещенные резорцины.

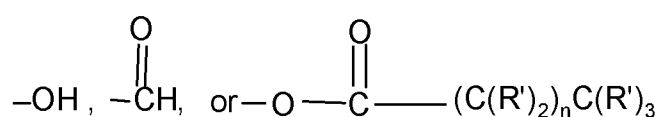
За исключением рабочих и сравнительных примеров, или если явно не указано иное, все числа в настоящем описании, обозначающие количества или соотношения материалов или условия и/или физические свойства материалов и/или применение, следует понимать как приведенные со словом «примерно».

Подробное описание изобретения

Единственное ограничение в отношении предшественников ретиноевой кислоты, которые можно применять в композициях согласно настоящему изобретению, заключается в том, что они подходят для приготовления композиции, которую можно наносить на кожу человека. Иллюстративные примеры предшественников ретиноевой кислоты, которые можно применять в настоящем изобретении, включают примеры, представленные формулой



где каждый R независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкильную группу, и X представляет собой



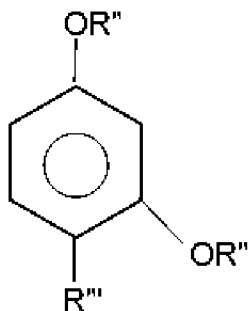
5

и дополнительно, где каждый R' представляет собой водород или C₁-C₃-алкил, и n представляет собой целое число от 0 до 16 (предпочтительно от 6 до 16, более предпочтительно от 1 до 5).

- 10 Предпочтительно предшественник ретиноевой кислоты включает, более предпочтительно, ретинол, ретиналь, ретинилпропионат, ретинилпальмитат или их смесь. Еще более предпочтительно предшественник ретиноевой кислоты включает, более предпочтительно, ретинилпропионат, ретинилпальмитат или их смесь.
- 15 Еще одним предшественником ретиноевой кислоты, подходящим для применения, является гидроксаназил ретиноат, коммерчески доступный под названием Retextra®, поставляемый Molecular Design International. Его же можно применять в смеси с предшественниками, описанными в настоящем документе.
- 20 Обычно количество предшественника ретиноевой кислоты, применяемого в композициях согласно настоящему изобретению, составляет от 0,001 до 10%, предпочтительно от 0,01 до 6% и наиболее предпочтительно от 0,05 до 3,5% в расчете на общую массу композиции и включая все входящие диапазоны.
- 25 Что касается благотворно влияющего на кожу агента, содержащего резорцин и/или производное, которое можно применять, то оно ограничено только в той степени, в которой

оно подходит для приготовления композиций, особенно композиций для местного применения.

Иллюстративные примеры типов SBA, которые можно применять в настоящем изобретении, включают представленные формулой



где каждый R'' независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил, и R''' представляет собой водород или C₁₋₁₈ линейный или разветвленный алкил.

Часто R'' представляет собой водород, а SBA представляет собой производное резорцина, такое как 4-метилрезорцин, 4-этилрезорцин, 4-пропилрезорцин, 4-бутилрезорцин, 4-пентилрезорцин, 4-гексилрезорцин, 4-гептилрезорцин, 4-октилрезорцин, 4-изопропилрезорцин, их смеси или тому подобное. Предпочтительно SBA в контексте настоящего изобретения представляет собой 4-метилрезорцин, 4-этилрезорцин, 4-пропилрезорцин, 4-бутилрезорцин, 4-пентилрезорцин, 4-гексилрезорцин, 4-гептилрезорцин, 4-октилрезорцин, 4-изопропилрезорцин, их смеси или тому подобное. Более предпочтительно SBA представляет собой 4-метилрезорцин, 4-этилрезорцин, 4-пропилрезорцин, 4-бутилрезорцин, 4-пентилрезорцин, 4-гептилрезорцин, 4-октилрезорцин, 4-изопропилрезорцин, их смеси или подобные. Еще более предпочтительно SBA представляет собой 4-этилрезорцин, 4-бутилрезорцин, 4-гексилрезорцин, 4-изопропилрезорцин, их смеси или тому подобное. Предпочтительным SBA является 4-этилрезорцин. Этот предпочтительный SBA или другие SBA предпочтительно комбинируют с предпочтительными в контексте настоящего изобретения предшественниками ретиноевой кислоты, которые представляют собой ретиналь, ретинилпропионат, ретинилпальмитат, гидроксианазатил ретиноат (т.е., Retextra®) и их смеси. Еще более предпочтительными являются ретинилпропионат, гидроксианазатил ретиноат (т.е., Retextra®) и их смеси. Более предпочтительными являются

ретилилпропионат, ретилилпальмитат и их смеси. Также предпочтительный RAP может представлять собой гидроксианазатил ретиноат (т.е., Retextra®).

5 Как правило, количество применяемого SBA составляет от примерно 0,001 до 10%, и предпочтительно от 0,01 до 6%, и наиболее предпочтительно от 0,1 до 3,5% в расчете на общую массу композиции и включая все входящие диапазоны.

10 Массовое соотношение RAP к SBA составляет от 0,2:4 до 4:0,2, и предпочтительно от 0,2:3 до 3:0,2, и наиболее предпочтительно от 0,25:1 до 1:0,25, включая все входящие соотношения.

15 Композиции согласно настоящему изобретению в качестве косметически приемлемых носителей могут содержать неполярные жидкости, такие как масла, содержащие RAP и SBA, присутствующие в соотношениях, как описано в настоящем документе. В качестве альтернативы такие неполярные жидкости, содержащие RAP и SBA, можно применять в качестве масляной фазы, когда композиция представляет собой эмульсию. Массовое соотношение RAP к SBA также может составлять от 0,5:4,0 до 4,0:0,5.

20 Когда композиции согласно настоящему изобретению представляют собой эмульсии, они обычно включают косметически приемлемые компоненты-носители в дополнение к неполярной жидкости, содержащей RAP и SBA, как описано в настоящем документе. В предпочтительном варианте реализации RAP и SBA добавляют в форме предварительной смеси с неполярной жидкостью для приготовления композиции согласно настоящему изобретению. Вода является наиболее предпочтительным дополнительным носителем.

25 Количество воды может составлять от 1 до 99%, предпочтительно от 5 до 90% и наиболее предпочтительно от 35 до 80% и оптимально от 40 до 75% по массе в расчете на общую массу композиции, и включая все входящие диапазоны. Обычно композиции согласно настоящему изобретению представляют собой водные и масляные эмульсии, наиболее предпочтительно, типа масло-в-воде. Эмульсии вода-в-масле, и особенно эмульсии,

30 которые в целом классифицируют как эмульсии вода-в-масле и эмульсии с высоким содержанием дисперсной фазы, однако, являются вариантом. Иллюстративные примеры эмульсий с высоким содержанием дисперсной фазы, подходящие для переноса SBA и RAP согласно настоящему изобретению, описаны в общедоступной публикации заявки на патент США № 2008/0311058 и в патенте США № 8425882, описания которых включены в

35 настоящую заявку посредством ссылки.

Другие косметически приемлемые носители, подходящие для применения (с водой или без воды, а также для применения для объединения RAP и SBA) в настоящем изобретении, могут включать минеральные масла, силиконовые масла, сложные эфиры и спирты. Количества этих материалов в совокупности могут находиться в диапазоне от 0,1 до 99%,
5 и предпочтительно от 0,1 до 45%, и наиболее предпочтительно от 1 до 20% по массе композиции согласно настоящему изобретению, включая все входящие диапазоны.

Силиконовые масла можно разделить на разновидности летучих и нелетучих масел. Применяемый в настоящем документе термин «летучий» относится к тем материалам,
10 которые имеют измеряемое давление паров при температуре окружающей среды. Летучие силиконовые масла предпочтительно выбраны из циклических или линейных полидиметилсилоксанов, содержащих от 3 до 9, и предпочтительно от 4 до 5 атомов кремния.

15 Линейные летучие силиконовые материалы обычно имеют вязкость менее 5 сантистокс при 25 °C, в то время как циклические материалы обычно имеют вязкость менее примерно 10 сантистокс.

Нелетучие силиконовые масла, применяемые в качестве материала носителя, включают
20 полиалкилсилоксаны, полиалкиларилсилоксаны и полиэфирсилоксановые сополимеры. По существу нелетучие полиалкилсилоксаны, подходящие для настоящего изобретения, включают, например, полидиметилсилоксаны (такие как диметикон) с вязкостью от 5 до 100000 сантистокс при 25 °C.

25 Часто предпочтительным источником силикона является раствор циклопентасилоксана и диметиконола.

Среди подходящих сложных эфиров находятся:

(1) Алкенильные или алкильные сложные эфиры жирных кислот, имеющих от 10 до
30 20 атомов углерода, такие как изопропилпальмитат, изопропилизостеарат, изононилизонаноноат, олеилмиристат, изопропилмиристат, олеилстеарат и олеилолеат;

(2) Эфиры алкоксикислот, такие как сложные эфиры жирных кислот и
этоксипированных жирных спиртов;

(3) Сложные эфиры многоатомных спиртов, такие как сложные эфиры
35 этиленгликоля и моно- и дижирных кислот, сложные эфиры диэтиленгликоля и моно- и дижирных кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля (200-6000) моно- и дижирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и моно- и дижирных кислот, моноолеат

полипропиленгликоля 2000, моностеарат полипропиленгликоля 2000, моностеарат этоксилированного пропиленгликоля, сложные эфиры глицерина и моно- и дижирных кислот, сложные полиэфиры полиглицерина и жирных кислот, этоксилированный глицерилмоностеарат, 1,3-бутиленгликольмоностеарат, 1,3-бутиленгликольдистеарат, сложный эфир полиоксиэтиленполиола и жирных кислот, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот;

(4) Восковые сложные эфиры, такие как пчелиный воск, спермацет, миристилмиристат, стеарилстеарат; и

(5) Сложные эфиры стеролов, примерами которых являются сложные эфиры соевого стерола и холестерина и жирных кислот.

Часто масла, такие как каприловый/каприновый триглицерид, являются предпочтительными в качестве носителей.

Эмульгаторы могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению. Общая концентрация эмульгатора может составлять от примерно 0,1 до 40%, и предпочтительно от 1 до 20%, и наиболее предпочтительно от 1 до 5% в расчете на массу композиции, включая все входящие диапазоны. Эмульгатор может быть выбран из группы, состоящей из анионных, неионных, катионных и амфотерных активных веществ. Особенно предпочтительными неионогенными активными веществами являются такие, в которых жирный спирт C_{10} - C_{20} или кислое гидрофобное соединение сконденсировано с от примерно 2 до примерно 100 моль этиленоксида или пропиленоксида на моль гидрофобного соединения; C_2 - C_{10} -алкилфенолы, конденсированные с от 2 до 20 молей алкиленоксида; сложные эфиры моно- и дижирных кислот и этиленгликоля; моноглицерид жирной кислоты; сорбитан, моно- и ди- C_8 - C_{20} жирные кислоты; и полиоксиэтиленсорбитан, а также их комбинации. Алкилполиглизиды и амиды сахаридов с жирными кислотами (например, метилглюконамиды) также являются подходящими неионогенными эмульгаторами.

Предпочтительные анионные эмульгаторы включают алкилэфирсульфат и сульфонаты, алкилсульфаты и сульфонаты, алкилбензолсульфонаты, алкил- и диалкилсульфосукцинаты, C_8 - C_{20} ацилизетионаты, C_8 - C_{20} алкилэфирфосфаты, алкилэфиркарбоксилаты и их комбинации.

Катионные эмульгаторы, которые можно применять, включают, например, пальмитамидопропилтримония хлорид, дистеарилдимония хлорид и их смеси. Подходящие амфотерные эмульгаторы включают кокоамидопропилбетаин, C_{12} - C_{20} триалкилбетаины, лауроамфоацетат натрия и лауродиамфоацетат натрия или их смеси.

Другие в целом предпочтительные эмульгаторы включают глицерилстеарат, стеарат гликоля, стеарамид АМР, ПЭГ-100 стеарат, цетиловый спирт, а также эмульгирующие/загущающие добавки, такие как гидроксилэтилакрилат/акрилоилдиметилтаурат сополимер/сквалан и их смеси.

Консерванты можно по желанию включать в косметическую композицию согласно настоящему изобретению для защиты от роста потенциально вредных микроорганизмов. Подходящими обычными консервантами для композиций согласно настоящему изобретению являются сложные алкильные эфиры парагидробензойной кислоты. Другие консерванты, которые используют с недавнего времени, включают производные гидантоина, соли пропионата и различные соединения четвертичного аммония. Химикам-косметологам знакомы подходящие консерванты, которые они обычно выбирают для удовлетворения нагрузочного теста с консервантом и для обеспечения стабильности продукта. Особенно предпочтительными консервантами являются йодопропинилбутилкарбамат, феноксиэтанол, 1,2-октандиол, этилгексилглицерин, гексиленгликоль, метилпарабен, пропилпарабен, имидазолидинилмочевина, натрия дегидроацетат и бензиловый спирт. Консерванты необходимо выбирать, учитывая применение композиции и возможные несовместимости консервантов с другими ингредиентами эмульсии. Консерванты предпочтительно применяют в количествах в диапазоне от 0,01 до 2% в расчете на массу композиции, включая все входящие диапазоны. Предпочтительными являются комбинации 1,2-октандиола и феноксиэтанола, или йодопропинилбутилкарбамата и феноксиэтанола, с содержанием феноксиэтанола от 35 до 65% по массе в расчете на общую массу комбинации консервантов с феноксиэтанолом.

Загустители могут быть необязательно включены в композиции согласно настоящему изобретению. Особенно подходящими являются полисахариды. Примеры включают крахмалы, натуральные/синтетические камеди и полимеры целлюлозы. Примерами крахмалов являются химически модифицированные крахмалы, такие как натрия гидроксипропилфосфат крахмала и алюминия октенилсукцинат крахмала. Крахмал тапиоки часто является предпочтительным. Подходящие камеди включают ксантановую камедь, склероций, пектин, камедь карайи, аравийскую камедь, агар, гуаровую камедь, каррагинан, альгинат и их комбинации. Подходящие полимеры целлюлозы включают гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Синтетические полимеры являются еще одним классом эффективных загустителей. Эта категория включает поперечно-сшитые полиакрилаты,

такие как карбомеры, полиакриламиды, такие как Sepigel 305, и сополимеры таурата, такие как Simulgel EG и Aristoflex AVC, причем сополимеры идентифицированы по соответствующей Международной номенклатуре косметических ингредиентов (INCI) как акрилат натрия/акрилоилдиметил таурат натрия и акрилоил диметилтаурат/винилпирролидон сополимер. Другим предпочтительным синтетическим полимером, подходящим для загущения, является полимер на основе акрилата, выпускаемый на рынок компанией Seppic и продаваемый под названием Simulgel INS100.

Количество загустителя, когда его применяют, может составлять от 0,001 до 5%, и предпочтительно от 0,1 до 2%, и наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,5% в расчете на массу композиции и включая все входящие диапазоны.

Ароматизаторы, фиксаторы и абразивы могут быть необязательно включены в композиции согласно настоящему изобретению. Каждое из этих веществ может составлять от примерно 0,05 до примерно 5%, предпочтительно от 0,1 до 3% масс.

Для улучшения увлажнения кожи в композициях согласно настоящему изобретению необязательно можно применять катионные аммониевые соединения для улучшения увлажнения. Такие соединения включают соли гидроксипропилтри-(C₁-C₃-алкил) аммония монозамещенного сахара, соли гидроксипропилтри-(C₁-C₃-алкил) аммония монозамещенных полиолов, соли дигидроксипропилтри-(C₁-C₃-алкил) аммония, соли дигидроксипропилди-(C₁-C₃-алкил)-моно-(гидроксиэтил) аммония, гуаровые гидроксипропилтримониевые соли, соли 2,3-дигидроксипропилтри-(C₁-C₃-алкил или гидроксалькил) аммония или их смеси. В наиболее предпочтительном варианте реализации и при желании катионное аммониевое соединение, применяемое в настоящем изобретении, представляет собой четвертичное аммониевое соединение 1,2-дигидроксипропилтримония хлорид. При применении такие соединения обычно составляют от 0,01 до 30%, и предпочтительно от 0,1 до 15% в расчете на массу композиции.

При применении катионных соединений аммония дополнительные предпочтительные добавки для применения с данными соединениями представляют собой увлажняющие агенты, такие как замещенная мочевина, как гидроксиметилмочевина, гидроксиэтилмочевина, гидроксипропилмочевина; бис-(гидроксиметил)мочевина; бис(гидроксиэтил)мочевина; бис-(гидроксипропил)мочевина; N,N'-дигидроксиметилмочевина; N,N'-дигидроксиэтилмочевина; N,N'-дигидроксипропилмочевина; N,N,N'-тригидроксиэтилмочевина;

тетра(гидроксиметил)мочевина; тетра(гидроксиэтил)мочевина;
тетра(гидроксипропил)мочевина; N-метил-N'-гидроксиэтилмочевина; N-этил-N,N,N'-
гидроксиэтилмочевина; N-гидроксипропил-N'-гидроксиэтилмочевина и N,N'-диметил-N-
гидроксиэтилмочевина или их смеси. При появлении термина "гидроксипропил" его
5 значение является общим как для 3-гидрокси-н-пропильных, 2-гидрокси-н-пропильных, 3-
гидрокси-и-пропильных, так и для 2-гидрокси-и-пропильных радикалов. Наиболее
предпочтительной является гидроксиэтилмочевина. Последняя доступна в виде 50%
водной жидкости от National Starch & Chemical Division ICI под товарным знаком Hydrovance.

10 Количества замещенной мочевины при применении в композиции согласно настоящему
изобретению составляют от 0,01 до 20%, и предпочтительно от 0,5 до 15%, и наиболее
предпочтительно от 2 до 10% в расчете на общую массу композиции, включая все
входящие диапазоны.

15 Традиционные увлажнители можно применять в настоящем изобретении в качестве
благоприятно влияющего на кожу агента и в дополнение к резорцину и/или его
производному. Обычно они представляют собой материалы типа многоатомного спирта.
Обычные многоатомные спирты включают глицерин, пропиленгликоль,
дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит,
20 гидроксипропилсорбит, гексиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, изопренгликоль, 1,2,6-
гексантиол, этоксилированный глицерин, пропоксилированный глицерин и их смеси.
Наиболее предпочтительным является глицерин, пропиленгликоль или их смесь.
Количество применяемого увлажнителя может составлять от 0,5 до 20%, предпочтительно
от 1 до 15% в расчете на массу композиции.

25 При применении катионного аммониевого соединения и замещенной мочевины в особенно
наиболее предпочтительном варианте реализации применяют по меньшей мере от 1 до
15% глицерина в расчете на общую массу композиции и включая все входящие диапазоны.

30 Композиции согласно настоящему изобретению, наряду с резорцином и/или его
производным, необязательно могут включать витамины, в дополнение к ретинолу (витамин
А), присутствующему в качестве предшественника ретиновой кислоты. Иллюстративные
витамины представляют собой витамин В₂, витамин В₃ (ниацинамид), витамин В₆, витамин
С, витамин Е, фолиевую кислоту и биотин. Также можно применять производные
35 витаминов. Например, производные витамина С включают аскорбилтетраизопальмитат,
магнийаскорбилфосфат и аскорбилгликозид. Производные витамина Е включают
токоферилацетат, токоферилпальмитат и токофериллинолеат. Также можно применять

DL-пантенол и его производные, а также вариантами являются витамины D и K. Общее количество необязательных витаминов при наличии в композиции согласно настоящему изобретению может составлять от 0,0 до 10%, предпочтительно от 0,001 до 1%, оптимально от 0,01 до 0,5% в расчете на массу композиции.

5

Другие необязательные добавки, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают альфа- и/или бета-гидроксикислоты, 12-гидроксистеариновую кислоту, петроселиновую кислоту, конъюгированную линолевую кислоту, креатин, креатинин, ретиноидные бустеры (например, климбазол, бифоназол, фарнезол, глицирретиновую кислоту, урсоловую кислоту, геранилгераниол, олеилбетаин, гексаноилсфингозин) или их смеси или подобное. Такие добавки при совместном применении составляют от примерно 0,001 до примерно 12% в расчете на массу композиции.

15 Могут присутствовать усилители суживания. Иллюстративными являются альфа-гидроксикарбоновые кислоты, бета-гидроксикарбоновые кислоты. Подразумевается, что термин "кислота" включает не только свободные кислоты, но также и соли и их C₁-C₃₀ сложные алкильные или арильные эфиры и лактоны, получаемые путем удаления воды с формированием циклической или линейной лактонных структур. Примерами кислот являются гликолевая и ее производные, молочная и яблочная кислоты. Примером бета-гидроксикарбоновых кислот является салициловая кислота. Количества этих веществ при 20 наличии могут составлять от 0,01 до 15% в расчете на массу композиции согласно настоящему изобретению.

25 Различные травяные экстракты можно дополнительно включать в композиции согласно настоящему изобретению. Экстракты могут быть как водорастворимыми, так и не растворимыми в воде, находящимися в сольвенте, который соответственно является гидрофильным или гидрофобным. Вода и этанол являются предпочтительными сольвентами экстракта. Иллюстративные экстракты включают экстракты зеленого чая, тысячелистника, ромашки, лакрицы, алоэ вера, виноградных косточек, цитруса уншиу, коры 30 ивы, шалфея, тимьяна и розмарина.

Также, необязательно, подходящие для применения вещества включают такие материалы, как хелаторы (например, ЭДТА), замутняющие вещества (такие как TiO₂, размер частиц от 50 до 1200 нм и предпочтительно от 50 до 350 нм), сахараиды, замещенные C₈₋₂₂ жирной 35 кислотой, липоевую кислоту, ретинокситриметилсилан (доступный от Clariant Corp. под торговой маркой SilCare IM-75), дегидроэпиандростерон (DHEA) и их комбинации. Церамиды (включая церамид I, церамид 3, церамид 36 и церамид 6), а также

псевдоцерамиды, также могут быть подходящими. Количество этих материалов может составлять от 0,000001 до 10%, предпочтительно от 0,0001 до 1% в расчете на массу композиции согласно настоящему изобретению.

- 5 Солнцезащитные активные вещества также можно включать в композиции согласно настоящему изобретению. В частности, предпочтительными являются такие вещества, как этилгексил-п-метоксициннамат, имеющийся в продаже как Parsol MCX, авобензон, имеющийся в продаже как Parsol 1789, и бензофенон-3, также известный как оксибензон. Можно применять неорганические солнцезащитные активные вещества, такие как
- 10 сверхмелкодисперсный диоксид титана, октокрилен, оксид цинка, полиэтилен и другие различные полимеры.

Количества солнцезащитных агентов при наличии могут в целом составлять от 0,1 до 30%, предпочтительно от 0,5 до 20%, оптимально от 0,75 до 10% по массе.

- 15 Можно применять обычные буферы/модификаторы pH. Они включают обычно применяемые добавки, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, соляная кислота, лимонная кислота и буферы цитрат/лимонная кислота. В особенно предпочтительном варианте реализации pH композиции согласно настоящему изобретению составляет от 4
- 20 до 8, и предпочтительно, от 4,25 до 7,75, и наиболее предпочтительно от 6 до 7,5, включая все входящие диапазоны.

- Как отмечалось ранее, SBA согласно настоящему изобретению в дополнение к резорцину и/или его производному может содержать дополнительные благотворно влияющие на кожу
- 25 агенты. Предпочтительно, чтобы резорцин и/или его производные составляли по меньшей мере 25% масс., и предпочтительно по меньшей мере от 40 до 95% масс., и наиболее предпочтительно 100% масс. от SBA.

- Любые растворимые в масле необязательные благотворно влияющие на кожу агенты или
- 30 добавки можно при желании добавлять совместно с SBA для обеспечения части благотворно влияющего на кожу агента, которая не является резорцином и/или его производным. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что SBA стабилизирует предшественник ретиноевой кислоты, препятствуя его окислению *in situ* (т.е., в композиции).

35

Композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно представляет собой несмываемый лосьон для кожи, крем, шампунь, кондиционер, гель для душа, антиперспирант, дезодорант, депилятор, крем для бритья или туалетное кусковое мыло.

- 5 Изобретение согласно настоящему изобретению дополнительно относится к способу борьбы с окислением RAP, включающему стадии объединения RAP и SBA в носителе, в котором они растворимы, в произвольном порядке, и получение композиции со сниженным окислением RAP.
- 10 Для хранения и доставки композиции, содержащей стабильные предшественники ретиноевой кислоты согласно настоящему изобретению, можно применять разнообразные упаковки. Упаковка часто зависит от целевого применения средств личной гигиены. Например, для несмываемых лосьонов и кремов для кожи, шампуней, кондиционеров и гелей для душа обычно применяют пластиковые емкости с отверстием на дозирующем
- 15 конце, закрытом крышкой. Обычные крышки представляют собой закручивающиеся крышки, неаэрозольные дозаторы и откидные крышки типа flip-top. Упаковка для антиперспирантов, дезодорантов и депиляторов может включать контейнер с роликом на дозирующем конце. В качестве альтернативы эти типы продуктов личной гигиены могут быть доставлены в форме композиции в виде карандаша в емкости с выдвижным
- 20 механизмом, где карандаш перемещается на платформе к дозирующему отверстию. Металлические банки под давлением пропеллента и имеющие распылительную насадку служат упаковкой для антиперспирантов, кремов для бритья и других средств личной гигиены. Кусковое туалетное мыло может иметь упаковку, состоящую из целлюлозной или пластиковой обертки или картонной коробки, или даже может быть упаковано в
- 25 термоусадочную пластиковую пленку.

Следующие примеры приведены для облегчения понимания настоящего изобретения. Примеры не предназначены для ограничения объема формулы изобретения.

30 Примеры

Пример 1

- Композиции готовили с применением каприлового/капринового триглицерида в качестве
- 35 носителя до 100%. Хранение поддерживали при 45 °C. Оценку количества RAP в составах проводили с помощью ВЭЖХ с применением стандартов ASTM.

RAP	Начальная концентрация RAP (%) и процент остаточного RAP (недели)					
	Неделя 0	Неделя 1	Неделя 4	Неделя 4 Остаточный %	Неделя 20	Неделя 20 Остаточный %
Retextra® ¹	0,36	0,14	0	0	0	0
Ретинилпропионат	0,38	Нет изменений	0,32	84	0	0
Ретинол	0,1	0,042	0,001	1	0	0
Retextra & ER ²	0,33	Нет изменений	0,24	73	0,05	15
Ретинилпропионат & ER	0,4	0,39	0,35	88	0,222	56
Ретинол & ER	0,1	0,087	0,01	10	0	0

¹ = предоставлено компанией Molecular Design International, гидроксиназатил ретиноат

² = ER обозначает 4-этилрезорцин, 0,35% в композиции, которая пожелтела значительно медленнее (примерно 20% от контроля на основе визуального осмотра) при оценке после хранения в течение 4 недель при 45 градусах Цельсия.

Результаты показывают, что 4-этилрезорцин улучшает стабильность RAP, противодействуя окислению.

10 Пример 2

Эксперименты в Примере 2 проводили способом, аналогичным описанному в Примере 1, за исключением того, что также применяли 4-гексилрезорцин (HR). Резорцин добавляли в количестве 0,35%. Каприловый/каприновый триглицерид являлся носителем, добавленным до 100%.

RAP	Неделя 0 Концентрация	Неделя 1 Концентрация	Неделя 4 Концентрация	Остаточный процент		
				Неделя 0	Неделя 1	Неделя 4
Retextra® & ER	0,36	0,14	0	100	100	73
Retextra® & HR	0,34	0,34	0,29	100	100	85
Ретинилпропионат & ER	0,38	0,38	0,32	100	100	88
Ретинилпропионат & HR	0,37	0,37	0,37	100	100	100
Ретинол & ER	0,1	0,087	0,01	100	87	10

Ретинол & HR	0,1	0,093	0,04	100	93	40
--------------	-----	-------	------	-----	----	----

Представленные данные демонстрируют, что присутствие резорцина неожиданно предотвращает разложение, т.е. окисление RAP.

5 Пример 3

Данные, представленные в экспериментах ниже, показывают, что когда SBA присутствует в массовом соотношении примерно 50% от RAP, достигается максимальная стабильность.

RAP/SBA	Соотноше ние (масс. %)	Неделя 0 Концентрац ия	Неделя 1 Концентраци я	Неделя 4 Концентраци я
Ретинилпропионат /ER	1:2	0,21	0,21	0,21
Ретинилпропионат /ER	1:1	0,4	0,39	0,35
Ретинилпропионат /ER	2:1	0,44	0,42	0,42
Ретинилпропионат	--	0,38	0,38	0,32
Ретинол/ER	1:3	0,1	0,09	0,01
Ретинол /ER	1:1	0,2	0,16	0,07
Ретинол /ER	2:1	0,2	0,16	0,07
Ретинол	--	0,1	0,042	0,001

10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая:

(a) предшественник ретиноевой кислоты, то есть компонент, который при окислении может превращаться в ретиноевую кислоту, при этом указанный предшественник ретиноевой кислоты выбран из ретинилпропионата, гидроксианазатил ретиноата и их смесей;

(b) благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, при этом указанное производное содержит по меньшей мере один Н в кольцевой структуре и/или в гидроксильной группе резорцина, замещенный алкильной группой, при этом благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, выбран из 4-этилрезорцина, 4-бутилрезорцина, 4-гексилрезорцина, 4-изопропилрезорцина и их смесей; и

(c) косметически приемлемый носитель, при этом предшественник ретиноевой кислоты и благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, присутствует в массовом соотношении от примерно 1:2 до примерно 2:1.

2. Композиция по п. 1, в которой предшественник ретиноевой кислоты присутствует в количестве от 0,001 до 10% в расчете на массу композиции, и благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, присутствует в количестве от 0,001 до 10% в расчете на массу композиции.

3. Композиция по п. 1, в которой предшественник ретиноевой кислоты и благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, присутствуют в массовом соотношении от примерно 1:1 до примерно 2:1.

4. Композиция по п. 1, в которой предшественник ретиноевой кислоты представляет собой гидроксианазатил ретиноат.

5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит ретиноидный бустер, выбранный из климбазола, бифоназола, фарнезола, глицирретиновой кислоты, урсоловой кислоты, геранилгераниола, олеилбетаина, гексаноилсфингозина и их смесей.

6. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция не является эмульсией.

7. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой эмульсию масло-в-воде.
8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит компонент, выбранный из креатина, 1,2-октандиола, солнцезащитного вещества, конъюгированной линолевой кислоты, оксикислоты, ниацинамида, 12-гидроксистеариновой кислоты, феноксизтанола и их смесей.
9. Композиция по п. 1, в которой благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, предотвращает окисление предшественника ретиноевой кислоты в композиции.
10. Композиция по п. 1, содержащая:
- (a) гидроксианазатил ретиноат;
 - (b) производное резорцина, выбранное из 4-метилрезорцина, 4-этилрезорцина, 4-бутилрезорцина, 4-пентилрезорцина, 4-гексилрезорцина, 4-гептилрезорцина, 4-октилрезорцина, 4-изопропилрезорцина и их смесей; и
 - (c) косметически приемлемый носитель; при этом указанная композиция представляет собой косметическую композицию;
- причем указанный гидроксианазатил ретиноат и указанное производное резорцина присутствуют в массовом соотношении от примерно 1:2 до примерно 2:1, при этом указанный гидроксианазатил ретиноат стабилизирован указанным производным резорцина.
11. Композиция по п. 10, содержащая гидроксианазатил ретиноат и производное резорцина, выбранное из 4-этилрезорцина и 4-гексилрезорцина, в массовом соотношении примерно 1:1.
12. Композиция по п. 1, в которой благотворно влияющий на кожу агент представляет собой 4-этилрезорцин или 4-гексилрезорцин.
13. Композиция по п. 12, в которой благотворно влияющий на кожу агент представляет собой 4-этилрезорцин.

14. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая по меньшей мере один компонент, выбранный из глицерилстеарата, стеарата гликоля, стеарамида АМР, стеарата ПЭГ-100 и/или цетилового спирта.

15. Способ предотвращения окисления предшественника ретиноевой кислоты в композиции, включающий стадию объединения предшественника ретиноевой кислоты с благотворно влияющим на кожу агентом, содержащим резорцин и/или его производное, причем предшественник ретиноевой кислоты выбран из ретинилпропионата, гидроксианазатил ретиноата и их смесей, и благотворно влияющий на кожу агент выбран из 4-этилрезорцина, 4-бутилрезорцина, 4-гексилрезорцина, 4-изопропилрезорцина и их смесей,

при этом предшественник ретиноевой кислоты и благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, присутствуют в массовом соотношении от примерно 1:2 до примерно 2:1.

16. Композиция, содержащая благотворно влияющий на кожу агент, включающий резорцин и/или его производное, причем благотворно влияющий на кожу агент препятствует окислению предшественника ретиноевой кислоты в композиции, указанный предшественник ретиноевой кислоты выбран из ретинилпропионата, гидроксианазатил ретиноата и их смесей, причем благотворно влияющий на кожу агент выбран из 4-этилрезорцина, 4-бутилрезорцина, 4-гексилрезорцина, 4-изопропилрезорцина и их смесей,

при этом предшественник ретиноевой кислоты и благотворно влияющий на кожу агент, содержащий резорцин и/или его производное, присутствуют в массовом соотношении от примерно 1:2 до примерно 2:1.

17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один компонент, выбранный из креатина, 1,2-октандиола, солнцезащитного вещества, конъюгированной линолевой кислоты, оксикислоты, ниацинамида, 12-гидроксистеариновой кислоты, феноксизтанола, глицерилстеарата, стеарата гликоля, стеарамида АМР, стеарата ПЭГ-100, цетилового спирта, и/или ретиноидный бустер, выбранный из климбазола, бифоназола, фарнезола, глицирретиновой кислоты, урсоловой кислоты, геранилгераниола, олеилбетаина, гексаноилсфингозина и их смесей.