

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038885**(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в описании
исправления в формуле: п.1

(51) Int. Cl. *A61K 8/49* (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(48) Дата публикации исправления
2022.08.11, Бюллетень №8'2022

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.02

(21) Номер заявки
201991011

(22) Дата подачи заявки
2017.12.18

**(54) ОСВЕТЛЯЮЩАЯ КОЖУ ДОБАВКА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
И КОМПОЗИЦИЯ С АМИНОКИСЛОТАМИ И НИКОТИНАМИДНЫМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ**

(31) 62/437,067

(56) CN-A-107411982
JP-A-2006001903
CN-A-105919827
CN-A-102366397

(32) 2016.12.21

(33) US

(43) 2019.11.29

(86) PCT/CN2017/117006

(87) WO 2018/113635 2018.06.28

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

(72) Изобретатель:
Дамодаран Анита, Кумари Анну (IN),
Хуан Нань, Ми Тинянь (CN), Харичян
Биджан, Роза Хосе Гиллермо (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены осветляющие кожу добавки и композиции для личной гигиены, содержащие аминокислоты и никотинамидные соединения. Указанные композиции можно применять для обеспечения равномерного цвета кожи и уменьшения пигментации, возрастных пятен и изменения цвета кожи.

B9**038885****038885****B9**

Область техники

Настоящее изобретение относится к осветляющей кожу добавке и композициям для местного применения, содержащим указанную добавку.

Уровень техники

Многие потребители обеспокоены состоянием своей кожи. Например, потребители обеспокоены степенью пигментированности их кожи, веснушками и/или возрастными пятнами. Другие потребители хотят уменьшить потемнение кожи, вызванное воздействием солнечного света. Чтобы удовлетворить потребности потребителей, было предпринято множество попыток разработать продукты, улучшающие характеристики кожи. Тем не менее, продукты, разработанные до настоящего времени, часто характеризуются низкой эффективностью, нежелательными побочными эффектами или и тем, и другим. Существует растущий интерес к разработке косметической композиции, содержащей новые осветляющие кожу добавки.

Глутатион (GSH) представляет собой трипептид, который состоит из глутамата, цистеина и глицина. Он присутствует во всех тканях млекопитающих. Это основной антиоксидант в живом организме: он защищает клетки от окисления путем гашения активных форм кислорода. Повышенные уровни GSH в клетках защищают клетки от окислительного повреждения, токсичных соединений и излучения (Meister, J. Biol. Chem. 263: 205-267, 1988; Meister, Science 200: 471-477, 1985). Это справедливо для всех частей тела, но особенно важно для кожи, которая так сильно подвержена разрушительному воздействию излучения, особенно ультрафиолетового излучения, и экологических факторов. Снижение внутриклеточной концентрации глутатиона в коже связано с повреждением клеток, воспалением, потемнением кожи, изменением цвета кожи, появлением пятен или веснушек, вызванными воздействием ультрафиолетового излучения, физиологическим старением и тому подобным.

Логичным подходом к обеспечению осветления кожи и/или борьбе с потемнением, изменением цвета или пигментацией кожи, казалось бы, является обеспечение клеток экзогенным источником GSH (например, путем приема внутрь или местной доставки). Действительно, GSH иногда продается в качестве ингредиента для осветления кожи. К сожалению, GSH не является биодоступным при экзогенном введении, то есть, будучи локализован вне клетки, он претерпевает расщепление на составляющие его аминокислоты (глутамат, цистеин и глицин) для поглощения клеткой и синтеза трипептида GSH. Таким образом, GSH не может быть напрямую транспортирован в клетки и, следовательно, сам по себе не обеспечивает внутриклеточное увеличение содержания глутатиона или какие-либо преимущества, связанные с этим. Цистеин, одна из аминокислот GSH, может повышать уровни GSH в клетке, но открытая сульфгидрильная группа цистеина делает его нестабильным и реакционноспособным, а также является причиной сильного неприятного запаха. В отличие от цистеина, цистин можно вводить безопасно; цистин транспортируется в клетку и превращается в цистеин внутри клетки, и тогда цистеин становится доступным для внутриклеточной выработки GSH.

Были описаны композиции для местного применения, содержащие различные аминокислоты и другие активные вещества для ухода за кожей - см., например, Tanojo US 7300649, продукт Laboratoire Filorga, Schlachter WO 00/03689, Ermolin и др. US 2011183040, Garlen и др. US 4707354, Muller и др. US 8361446, Hermann и др. US 8241681. Были описаны композиции для стимулирования внутриклеточной выработки глутатиона. См., например, Chiba и др.: патент США 7740831, Crum и др. (US RE37934, US RE42645, WO 2016/033183 и US 20050271726); Mammone: патент США 6149925 и публикацию Perricone US 20060063718.

Цистин обычно поступает в организм из пищи. Однако доставка цистина из композиций для местного применения является сложной задачей из-за его чрезвычайно низкой растворимости в биологически приемлемом носителе в нейтральном диапазоне pH, который является именно тем диапазоном pH, который необходим для местного применения. Растворимость цистина в воде составляет 0,112 мг/мл при 25°C; цистин более растворим в водных растворах с pH менее 2 или pH выше 8.

Настоящее изобретение частично основано на неожиданно обнаруженном факте, что комбинация модифицированной смеси аминокислот, из которых состоит GSH, содержащей цистин, глутамат и глицин, и представителя группы соединений-производных никотинамида обеспечивает синергическое осветление кожи, тем самым преодолевая недостаток, связанный с низкой растворимостью цистина.

Краткое описание изобретения

В одном из вариантов реализации композиция для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержит следующее.

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

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ улучшения внешнего вида кожи, включающий нанесение композиции для местного применения на кожу.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ улучшения внешнего вида кожи, включающий нанесение композиции для личной гигиены на кожу.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ обеспечения равно-

мерного цвета кожи и уменьшения пигментации, возрастных пятен и изменения цвета кожи, включающий нанесение композиции на кожу.

Композиции согласно настоящему изобретению улучшают внешний вид кожи при возрастном старении или фотостарении путем выравнивания тона кожи, осветления кожи, противодействия изменению цвета кожи, пигментации, возрастным пятнам и потемнению кожи, возникающим в результате воздействия ультрафиолета/солнечного света или экологических факторов. Предпочтительным способом получения преимуществ от композиции является регулярное/хроническое местное нанесение композиции для предотвращения развития повреждения кожи, которое может быть вызвано даже обычным воздействием ультрафиолета.

Подробное описание изобретения

Во всем описании и формуле изобретения следующие термины принимают значения, явным образом связанные с настоящим изобретением, если контекст ясно не предписывает иное.

Фразы "в одном из вариантов реализации" и "в некоторых вариантах реализации", используемые в данном документе, не обязательно имеют отношение к одному и тому же варианту (вариантам) реализации, хотя это может быть. Кроме того, фразы "в другом из вариантов реализации" и "в некоторых других вариантах реализации", используемые в настоящем изобретении, не обязательно относятся к другому варианту реализации, при этом такой случай также возможен. Таким образом, как описано ниже, различные варианты реализации изобретения можно с легкостью объединить не выходя за рамки объема или сущности изобретения. Кроме того, каждый из примеров приведен в связи с различными вариантами реализации изобретения, которые предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, а не для его ограничения.

За исключением примеров или случаев, где явным образом указано иное, все числа в этом описании, указывающие на количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или применение, следует понимать как модифицированные словом "примерно". Все количества указаны в расчете на массу конечной композиции, если не указано иное. Раскрытие изобретения, приведенное в настоящем документе, следует рассматривать как охватывающее все варианты реализации, которые определены в формуле изобретения со ссылками друг от друга, независимо от того, что пункты формулы изобретения могут быть определены без множественной зависимости или повторов. При определении любого диапазона концентрации или количества любая конкретная верхняя концентрация может быть связана с любой конкретной нижней концентрацией или количеством.

Под термином "содержащий" подразумевают "включающий", но не обязательно "состоящий из" или "составленный из". Другими словами, перечисленные этапы или варианты не являются исчерпывающими.

Термин "кожа" следует понимать как включающий кожу на лице, шее, груди, спине, руках (включая подмышки), кистях рук, ногах, ягодицах и коже головы.

Термин "не требующая смывания композиция" относится к композиции, которую наносят на кожу и которая не предназначена для мытья или смывания в течение некоторого периода времени, в частности часов, в отличие от моющих или смываемых композиций или композиций для ополаскивания кожи, которые удаляют ополаскиванием или смывают сразу или через несколько минут после нанесения.

"Нетвердый" по отношению к композиции означает, что композиция имеет измеримую вязкость (измеряемую, например, с помощью вискозиметра Brookfield DV-I + (20 об/мин (RPM), шпиндель RV6, 30 с, 20°C) в диапазоне от 1 Па·с (Pas) до 500 Па·с, предпочтительно от 2 до 100 Па·с, более предпочтительно от 3 до 50 Па·с.

Термин "композиция для личной гигиены" относится к любому продукту, наносимому на тело человека для улучшения внешнего вида, защиты от солнца, очищения, борьбы с запахом, увлажнения или общей эстетики. Неограничивающие примеры композиций для личной гигиены включают лосьоны для кожи, кремы, гели, лосьоны, маски для лица, стики, шампуни, кондиционеры, гели для душа, туалетные мыла, антиперспиранты, дезодоранты, кремы для бритья, депиляторы, помады, основы, туши для ресниц, средства для автозагара и солнцезащитные лосьоны.

Термин "косметическая композиция для кожи" относится к любому продукту, наносимому на тело человека для улучшения внешнего вида, защиты от солнца, уменьшения морщин или других признаков фотостарения, контроля над запахом, для осветления кожи, выравнивания тона кожи или общей эстетики. Неограничивающие примеры актуальных косметических композиций для кожи включают в себя лосьоны для кожи, кремы, маски для лица, гели, стики, антиперспиранты, дезодоранты, помады, основы, туши для ресниц, жидкие или гелевые средства для мытья тела, мыла, кремы для автозагара и солнцезащитные лосьоны.

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

Модифицированные аминокислоты глутатиона ("GSH").

Смесь аминокислот GSH согласно настоящему изобретению содержит аминокислоты (глутамат, цистин и глицин) и никотинамидные соединения.

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

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

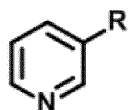
В качестве соли, образованной с основанием, можно упомянуть, например, соли щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия и тому подобное, соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и тому подобное, и другие.

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

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

Никотинамидные соединения

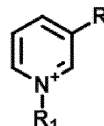
Никотинамидные соединения, подходящие для включения в настоящее изобретение, выбраны из группы, состоящей из формулы I, формулы II, формулы III и их смесей:



Формула I



Формула II



Формула III,

где

R представляет собой -CONH₂, или -CH₂OH, или -COOR₂;

R₁ представляет собой C_1 - C_5 линейную или разветвленную алкильную группу, или фуранозильную группу, или дезоксифуранозильную группу, или пиранозильную группу, или дезоксипиранозильную группу;

R₂ представляет собой C_1 - C_{24} линейную или разветвленную алкильную или алкенильную группу.

Типичные производные вышеуказанных соединений включают сложные эфиры никотиновой кислоты, включая невазодилатирующие сложные эфиры никотиновой кислоты, никотилинаминокислоты, сложные эфиры никотинового спирта и карбоновых кислот, N-оксид никотиновой кислоты и N-оксид

ниацинамида. Применяемый в настоящем описании термин "не вазодилатирующий" означает, что сложный эфир обычно не дает видимой реакции в виде приливов после нанесения на кожу в композициях согласно настоящему изобретению (у большинства населения в целом не будет видимой реакции в виде приливов, хотя такие соединения могут вызывать невидимую невооруженным глазом вазодилатацию, т.е. сложный эфир не вызывает гиперемии). Невазодилатирующие эфиры никотиновой кислоты включают токоферол никотинат, миристилникотинамид и инозитол гексаникотинат.

Другие производные никотинамида образуются в результате замещения одной или нескольких амидных групп водородом. Примеры производных никотинамида, пригодных в настоящем изобретении, включают никотиниламинокислоты, полученные, например, в результате реакции активированного соединения никотиновой кислоты (например, азида никотиновой кислоты или никотинилхлорида) с аминокислотой, и эфиры никотинового спирта с органическими карбоновыми кислотами (например, C₁-C₁₈). Конкретные примеры таких производных включают никотиновую кислоту (C₈H₈N₂O₃) и никотинилгидроксамовую кислоту (C₆H₆N₂O₂). Типичные сложные эфиры никотинового спирта включают сложные эфиры никотинового спирта и карбоновых кислот, салициловой кислоты, уксусной кислоты, глицеролевой кислоты и пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, линолевой кислоты, олеиновой кислоты и тому подобного. Другими примерами никотинамидных соединений, пригодных в данном контексте, являются 2-хлорникотинамид, 6-метилникотинамид, N-метилникотинамид и ниапразин. Соединения витамина B3 хорошо известны в данной области и коммерчески доступны из ряда источников, например, Sigma Chemical Company (Сент-Луис, Миссури); ICN Biomedicals, Inc. (Ирвин, Калифорния) и Aldrich Chemical Company (Милуоки, Висконсин). В настоящем изобретении можно применять одно или более соединений витамина B3.

В одном из вариантов реализации никотинамидные соединения включают никотинамид, N-метилникотинамид, изоникотинамид, никотинамида рибозид и их смеси. Никотинамидные соединения, применяемые в настоящем изобретении, могут образовывать соли, комплексы, гидраты и сольваты. Подходящие соли выбраны из фторида, хлорида, бромида, йодида, формиата, ацетата, карбоксилата жирной кислоты, дикарбоксилата жирной кислоты, оксалата, аскорбата, бензоата, карбоната, цитрата, карбамата, глюконата, лактата, метилбромида, метилсульфата, нитрата, фосфата, дифосфата, сукцината, сульфата, трифторацетата или трифторметансульфоната. Никотинамида фуранозиды в соответствии с данным изобретением (то есть никотинамида рибозид) содержат производные, в которых фуранозильная группа происходит от рибозы (то есть рибофураноз-1-ила) или арабинозы, а дезоксифуранозильная группа происходит от дезоксирибозы. Никотинамидные пиранозиды включают производные, в которых пиранозильная группа происходит от рибозы, арабинозы, ксилозы, ликсозы, аллозы, альтрозы, глюкозы, маннозы, галактозы, гулозы, йодозы и талозы, а дезоксипиранозильная группа происходит от аллозы, глюкозы, галактозы и гулозы.

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

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, для местного применения, содержащих осветляющую кожу добавку цистина, глутамата (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и никотинамид при pH от 3,5 до 8,5, в частности при pH от 5 до 8.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, для местного применения, содержащих осветляющую кожу добавку цистина, глутамата (в частности, пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и изоникотинамид при pH от 3,5 до 8,5, в частности при pH от 5 до 8.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, для местного применения, содержащих осветляющую кожу добавку цистина, глутамата (особенно предпочтительно пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и рибозид никотинамида при pH от 3,5 до 8,5, в частности при pH от 5 до 8.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению представляет собой не требующую смывания нетвердую композицию в форме эмульсии для личной гигиены, лосьона, геля, крема или быстро впитывающегося крема, для местного применения, содержащих осветляющую кожу добавку цистина, глутамата (особенно предпочтительно пироглутаминовую кислоту или ее соль, например, пироглутамат натрия), глицин и N-метилникотинамид при pH от 3,5 до 8,5, в частности при pH от 5 до 8.

Количества.

В одном из вариантов реализации глицин содержится в количестве от 0,001 до 2%, или альтернативно от 0,005 до 1%, или от 0,008 до 0,5%, или альтернативно от 0,008 до 0,4%. В одном из вариантов

реализации источник глутамата (предпочтительно пироглутамат) содержится в количестве от 0,01 до 10%, или, альтернативно, от 0,01 до 5%, или от 0,05 до 1%, или, альтернативно, от 0,05 до 0,5%. В одном из вариантов реализации источник глицина содержится в количестве от 0,01 до 10%, или, альтернативно, от 0,01 до 5%, или от 0,05 до 1%, или, альтернативно, от 0,05 до 0,5%. В одном из вариантов реализации никотинамидное соединение содержится в количестве от 0,05% до 10%, или, альтернативно, от 0,1 до 8%, или от 0,2 до 5%, или, альтернативно, от 0,2 до 5%.

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

Носитель.

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

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

Силиконовые масла можно разделить на летучие и нелетучие виды. Применяемый в настоящем описании термин "летучий" относится к тем материалам, которые имеют измеряемое давление пара при температуре окружающей среды. Летучие силиконовые масла предпочтительно выбирают из циклических (циклометикон) или линейных полидиметилсилоксанов, содержащих от 3 до 9, предпочтительно от 5 до 6 атомов кремния. Нелетучие силиконовые масла, применяемые в качестве смягчающего материала, включают полиалкилсилоксаны, полиалкиларилсилоксаны и полиэфирсилоксановые сополимеры. По существу нелетучие полиалкилсилоксаны, применяемые в настоящем описании, включают, например, полидиметилсилоксаны с вязкостью от 5×10^{-6} до $0,1 \text{ м}^2/\text{с}$ при 25°C . К числу предпочтительных нелетучих смягчающих средств, применяемых в композициях согласно настоящему изобретению, относятся полидиметилсилоксаны, имеющие вязкость от 1×10^{-5} до примерно $4 \times 10^{-4} \text{ м}^2/\text{с}$ при 25°C .

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

Эфирные смягчающие средства включают следующее.

а) Алкиловые эфиры насыщенных жирных кислот, имеющие от 10 до 24 атомов углерода. Примеры таких веществ включают бегенилнеопентаноат, изононилзонаноат, изопропилмирилат и октилстеарат.

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

в) Сложные эфиры многоатомных спиртов. Сложные эфиры этиленгликоля и моно- и дижирных кислот, сложные эфиры диэтиленгликоля и моно- и дижирных кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля (200-6000) и моно- и дижирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и моно- и дижирных кислот, полипропиленгликоля 2000 моностеарат, этоксилированный моностеарат пропиленгликоля, сложные эфиры глицерина и моно- и дижирных кислот, сложные полиглицериновые эфиры жирных кислот, этоксилированный глицерилмоностеарат, моностеарат 1,3-бутиленгликоля, дистеарат 1,3-бутиленгликоля, сложный эфир полиоксиэтиленполиола и жирной кислоты, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и сложные эфиры полиоксиэтилсorbitана и жирных кислот являются приемлемыми сложными эфирами многоатомных спиртов. Особенно подходящими являются сложные эфиры $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ спиртов и пентаэритрита, триметилпропана и неопентилгликоля.

д) Сложные эфиры в виде воска, такие как пчелиный воск, спермацетный воск и трибегениновый воск.

е) Сложные эфиры сахара и жирных кислот, таких как полибегенат сахарозы и поликоттонседат сахарозы.

Природные сложноэфирные смягчающие вещества главным образом основаны на моно-, ди- и триглицеридах. Типичные представители глицеридов включают подсолнечное масло, хлопковое масло, масло огуречника, масло семян огуречника, масло примулы, касторовое и гидрогенизированное касторовое масло, масло рисовых отрубей, масло соевых бобов, оливковое масло, сафлоровое масло, масло ши,

масло жожоба и их комбинации. Смягчающие вещества животного происхождения представлены ланолиновым маслом и производными ланолина. Количество натуральных сложных эфиров может находиться в диапазоне от 0,1 до 20% от массы композиций.

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

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

Жирные спирты, содержащие от 10 до 30 атомов углерода, представляют собой еще одну категорию подходящих для применения косметически приемлемых носителей. Примерами этой категории являются стеариловый спирт, лауриловый спирт, миристиловый спирт, олеиловый спирт и цетиловый спирт и их смеси.

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

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

В качестве косметически приемлемых носителей можно применять влагоудерживающие агенты типа многоатомных спиртов. Типичные многоатомные спирты включают глицерин, полиалкиленгликоли и более предпочтительно алкиленполиолы и их производные, включая пропиленгликоль, дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль и его производные, сорбит, гидроксипропилсорбит, гексилгликоль, 1,3-бутиленгликоль, изопренгликоль, 1,2,6-гексантиол, этоксилированный глицерин, пропоксилированный глицерин и их смеси. Количество увлажнителя может составлять от 0,5 до 50%, предпочтительно от 1 до 15%, в расчете на массу композиции.

В состав можно включать увлажнители кожи, например, гиалуроновая кислота и/или ее предшественник N-ацетилглюкозамин. N-ацетилглюкозамин можно найти в хряще акулы или грибах шиитаке, и он коммерчески доступен от Maupro Industries, Inc (Нью-Йорк). Другие предпочтительные увлажняющие агенты включают соли гидроксипропил-три(C_1 - C_3 -алкил) аммония. Эти соли могут быть получены различными способами синтеза, в частности гидролизом солей хлоргидроксипропил-три(C_1 - C_3 -алкил) аммония. Наиболее предпочтительным представителем является хлорид 1,2-дигидроксипропилтримония, где C_1 - C_3 -алкил представляет собой метильную группу. Количество соли может составлять от 0,2 до 30%, предпочтительно от 0,5 до 20%, оптимально от 1 до 12%, в расчете на массу композиции для местного применения, включая все диапазоны, включенные в них.

Обычно C_1 - C_3 -алкильный компонент в четвертичной аммониевой группе будет представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил или гидроксипропил и их смеси. Особенно предпочтительной является триметиламмониевая группа, известная по номенклатуре INCI (международная номенклатура косметических ингредиентов) как "тримониевая" группа. В четвертичной соли можно применять любой анион. Анион может быть органическим или неорганическим при условии, что материал является косметически приемлемым. Типичными неорганическими анионами являются галогениды, сульфаты, фосфаты, нитраты и бораты. Наиболее предпочтительными являются галогениды, особенно хлорид. Органические анионные противоионы включают метосульфат, толуилсульфат, ацетат, цитрат, тартрат, лактат, глюконат и бензолсульфонат.

Также другие предпочтительные увлажняющие агенты, которые можно применять, особенно в сочетании с вышеупомянутыми аммониевыми солями, включают замещенную мочевины, такую как гидроксиметилмочевина, гидроксипропилмочевина; бис(гидроксиметил)мочевина; бис(гидроксипропил)мочевина; N,N'-дигидроксиметилмочевина; N,N'-

дигидроксиэтилмочевина; N,N'-дигидроксипропилмочевина; N,N,N'-тригидроксиэтилмочевина; тетра(гидроксиметил)мочевина; тетра(гидроксиэтил)мочевина; тетра(гидроксипропил)мочевина; N-метил-N'-гидроксиэтилмочевина; N-этил-N'-гидроксиэтилмочевина; N-гидроксипропил-N'-гидроксиэтилмочевина и N,N'-диметил-N-гидроксиэтилмочевина. В настоящем описании термин "гидроксипропил" фигурирует в значении, которое является общим для радикалов 3-гидрокси-н-пропил, 2-гидрокси-н-пропил, 3-гидроксиизопропил или 2-гидроксиизопропил. Наиболее предпочтительной является гидроксиэтилмочевина, доступная в виде 50%-ного водного раствора от Национального отдела крахмала и химии (National Starch & Chemical Division) ICI под товарным знаком Hydrovance. Количество замещенной мочевины, которое можно применить в композиции для местного применения согласно настоящему изобретению, находится в диапазоне от 0,01 до 20%, или от 0,5 до 15%, или от 2 до 10%. Когда применяют аммониевую соль и замещенную мочевины, в наиболее предпочтительном варианте применяют по меньшей мере от 0,01 до 25%, или от 0,2 до 20%, или от 1 до 15% увлажнителя, такого как глицерин. Дополнительные увлажняющие агенты для применения в настоящем изобретении включают вазелин и/или различные воздействующие на аквапорины активные вещества и/или муку овсяного зерна.

pH композиции.

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

Предпочтительные необязательные ингредиенты.

В некоторых вариантах реализации композиция для личной гигиены и особенно косметическая композиция для ухода за кожей согласно настоящему изобретению содержит солнцезащитный крем. Как правило, это комбинация органических и неорганических солнцезащитных кремов. Особенно важно включать солнцезащитные кремы как против УФ-А, так и против УФ-В излучения.

Солнцезащитное масло УФ-В может быть выбрано из группы коричной кислоты, салициловой кислоты, дифенилакриловой кислоты или их производных. Солнцезащитное масло УФ-В может содержать один или более из: октилсалицилата, 3,3,5-триметилциклогексил-2-гидроксibenзоата, этилгексилсалицилата, 2-этилгексил-2-циано-3,3-дифенил-2-пропеноата или 2-этилгексила -4-метоксициннамата (также известного как октилметоксициннамат или "ОМС"). Такие солнцезащитные масла УФ-В обычно коммерчески доступны, например, Octisalate™ (октилсалицилат), Homosalate™ (3,3,5-триметилциклогексил-2-гидроксibenзоат), NeoHeliopan™ (ряд органических УФ-фильтров, включая ОМС (Neo Heliopan AV™) и этилгексилсалицилат (Neo Heliopan OSff)), Octocrylene™ и Milestab 3039™ (2-этилгексил-2-циано-3,3-дифенил-2-пропеноат) или Parsol MCX™ (2-этилгексил-4-метоксициннамат)). Количество УФ-В солнцезащитного масла в композиции для личной гигиены может составлять от 0,1 до 20 мас.%, или от 0,2 до 10 мас.%, или от 0,5 до 7 мас.%, или от 2 до 6 мас.%.

Композиция для личной гигиены может дополнительно содержать солнцезащитный крем УФ-В, который является водорастворимым. Водорастворимый солнцезащитный крем УФ-В может также содержать фенилбесимидазолсульфоновую кислоту (также известную как энсулизол), 4-аминобензойную кислоту (также известную как парааминобензойная кислота или "ПАБК") или обе.

Композиция для личной гигиены по любому из вышеуказанных вариантов реализации может дополнительно включать от 0,1 до 10 мас.% УФ-А солнцезащитного масла. Солнцезащитное масло УФ-А может содержать один или более из: 4-трет-бутил-4'-метоксибензоилметана ("авобензона"), 2-метилдibenзоилметана, 4-метилдibenзоилэтана, 4-изопропилдibenзоилметана, 4-трет-метана, бутилдibenзоилметана, 2,4-диметилдibenзоилметана, 2,5-диметилдibenзоилметана, 4,4'-диизопропилдibenзоилметана, 2-метил-5-изопропил-4'-метоксидibenзоилметана, 2-метил-5-трет-бутил-4'-метоксидibenзоилметана, 2,4-диметил-4'-метоксидibenзоилметана, 2,6-диметил-4-трет-бутил-4'-метоксидibenзоилметана, диэтиламиногидроксibenзоилгексилбензоата, экамсула или метилантранилата. Количество УФ-А солнцезащитного масла в композиции для личной гигиены может составлять от 0,5 до 7 мас.% или от 1 до 5 мас.%.

Дополнительные подходящие солнцезащитные масла, пригодные для применения в композиции для личной гигиены, включают масла, коммерчески доступные в корпорации BASF: Uvinul T-150 (этилгексилтриазон; солнцезащитное масло УФ-В), Uvinul A Plus (диэтиламиногидроксibenзоилгексилбензоат; солнцезащитное масло УФ-А), Tinosorb S (бис-этилгексилоксифенол метоксифенилтриазин; солнцезащитное масло УФ-А и УФ-В), Tinosorb M (метиленисбензотриазолилтетраметилбутилфенол; солнцезащитное масло УФ-А и УФ-В). Состав композиций для личной гигиены также может содержать бисдисулизон динатрия.

Особенно предпочтительной комбинацией УФ-А и УФ-В солнцезащитных масел является авобензон и 2-этилгексил-4-метоксициннамат.

В некоторых вариантах реализации солнцезащитный крем представляет собой неорганический солнцезащитный крем. Примеры неорганических солнцезащитных средств, подходящих для применения в композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются

ими, мелкодисперсный диоксид титана, оксид цинка, полиэтилен и различные другие полимеры. Под термином "мелкодисперсный" подразумеваются частицы со средним размером в диапазоне от 10 до 200 нм, альтернативно от 20 до 100 нм. Количество солнцезащитного крема, когда оно присутствует в составе для ухода за кожей в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения, может составлять от 0,1 до 30%, альтернативно от 2 до 20%, альтернативно от 4 до 10%.

Хотя источник селена может быть включен, его предпочтительно избегать в композициях для местного ухода за кожей согласно настоящему изобретению, поскольку в некоторых нормативных базах его признают сенсибилизатором кожи. Соответственно, количество селена в композициях по настоящему изобретению составляет от 0 до максимум 0,1%, или самое большее 0,05%, оптимально не более чем 0,01%.

Композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит осветляющее кожу соединение в дополнение к уже включенной в настоящее описание осветляющей кожу добавке для достижения оптимальных характеристик осветления кожи при оптимальной стоимости. Примерами веществ являются экстракт плаценты, молочная кислота, резорцинолы (4-замещенные, 2,5-дизамещенные, 4,5-дизамещенные и 4,6-дизамещенные, в частности 4-гексил, 4-метил, 4-бутил, 4-изопропил, фенилэтилрезорцинолы), арбутин, койевая кислота, феруловая кислота, гидрохинон, производные резорцина, включая дизамещенные резорцинолы и их комбинации. В одном из вариантов реализации такое осветляющее кожу соединение представляет собой ингибитор тирозиназы, наиболее предпочтительно соединение, выбранное из группы, состоящей из койевой кислоты, гидрохинона и других (не-4-замещенных резорцинолов). Кроме того, дикарбоновые кислоты, представленные формулой $\text{HOOC}-(\text{C}_x\text{H}_y)-\text{COOH}$, где $x =$ от 4 до 20 и $y =$ от 6 до 40, такие как азелаиновая кислота, себаиновая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, октадецендиоевая кислота (например, Arlatone DC) или их соли, или их смеси, наиболее предпочтительно фумаровая кислота или ее соль, особенно динатриевая соль. Было обнаружено, что комбинация 12HSA (12-гидроксистеариновой кислоты) с фумаровой кислотой или ее солями является особенно предпочтительной, особенно для составов для осветления кожи. Количество этих агентов может находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 2%. Предпочтительно, чтобы в качестве осветляющего кожу совместно действующего активного вещества согласно настоящему изобретению был применен 12HSA или резорцинол.

Другим предпочтительным ингредиентом композиций согласно настоящему изобретению является ретиноид. Применяемый в настоящем описании термин "ретиноид" включает все природные и/или синтетические аналоги витамина А или ретинолоподобных соединений, которые обладают биологической активностью витамина А в коже также как геометрические изомеры и стереоизомеры этих соединений. Ретиноид предпочтительно представляет собой ретинол, сложные эфиры ретинола (например, C_2 - C_{22} -алкиловые эфиры ретинола, включая ретинилпальмитат, ретинилацетат, ретинилпропионат), ретиналь и/или ретиноевую кислоту (включая полностью транс-ретиноевую кислоту и/или 13-цис-ретиноевую кислоту), более предпочтительно ретиноиды, отличные от ретиноевой кислоты. Эти соединения хорошо известны в данной области и коммерчески доступны из ряда источников, например, Sigma Chemical Company (Сент-Луис, Миссури) и Boehringer Mannheim (Индианаполис, Индиана). Другие ретиноиды, подходящие для применения в настоящем изобретении, описаны в патенте США № 4677120, выданном 30 июня 1987 г. Parish с соавторами; Патент США US 4885311, выданный 5 декабря 1989 г. Parish с соавторами; Патент США US 5049584, выданный 17 сентября 1991 г. Purcell с соавторами; Патент США № 5124356, выданном 23 июня 1992 г. Purcell с соавторами; и Патент США № переиздания 34075, выданный 22 сентября 1992 г. Purcell с соавторами. Другими подходящими ретиноидами являются токоферилретиноат [токофероловый эфир ретиноевой кислоты (транс- или цис-)], адапален {6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтоевая кислота} и тазаротен (этил-6-[2-(4,4-диметилтиохроман-6-ил)-этинил]никотинат). Предпочтительными ретиноидами являются ретинол, ретинилпальмитат, ретинилацетат, ретинилпропионат, ретиналь и их комбинации. Композиции согласно данному изобретению могут содержать безопасное и эффективное количество ретиноида, так что полученная композиция является безопасной и эффективной для регулирования состояния кератиновой ткани, предпочтительно для регулирования видимых и/или осязаемых неоднородностей в коже, более предпочтительно для регулирования признаков старения кожи, даже более предпочтительно для регулирования видимых и/или осязаемых неоднородностей текстуры кожи, связанных с ее старением. Композиции предпочтительно содержат от 0,005 до 2% или от 0,01 до 2% ретиноида. Ретинол предпочтительно применяют в количестве от 0,01 до 0,15%; сложные эфиры ретинола предпочтительно применяют в количестве от 0,01 до 2% (например, 1%); ретиновые кислоты предпочтительно применяют в количестве от 0,01 до 0,25%; токоферилретиноат, адапален и тазаротен предпочтительно применяют в количестве от 0,01 до 2%.

В композиции согласно данному изобретению необязательно можно включать различные растительные экстракты. Иллюстративными примерами являются гранат, белая береза (*Betula Alba*), зеленый чай, ромашка, солодка и комбинации этих экстрактов. Экстракты могут быть либо растворимыми в воде, либо нерастворимыми в воде, а содержащимися в растворителе, который соответственно является гидрофильным или гидрофобным. Вода и этанол являются предпочтительными растворителями для экстракта.

Также можно включать такие материалы как ресвератрол, альфа-липовая кислота, эллаговая ки-

слота, кинетин, ретинокситриметилсилан (доступный от Clariant Corp. под торговой маркой Silcare 1M-75), дегидроэпиандростерон (DHEA) и их комбинации. Церамиды (включая церамид 1, церамид 3, церамид 3В, церамид 6 и церамид 7) и псевдоцерамиды также можно применять для многих композиций согласно настоящему изобретению, однако указанные материалы также могут быть исключены. Количество этих материалов может составлять от 0,000001 до 10%, предпочтительно от 0,0001 до 1%.

Композиция для личной гигиены может дополнительно содержать от примерно 0,1 мас.% до примерно 8 мас.% пленкообразующего полимера. Такие пленкообразующие полимеры включают, но не ограничиваются ими, полиамиды с концевыми полиалкиленоксигруппами (например, по номенклатуре INCI: полиамид-3, полиамид-4), простые полиэфирные полиамиды (например, по номенклатуре INCI: полиамид-6), смешанные полиамиды с концевыми кислотными группами (например, по номенклатуре INCI: полиамид-7) и поли(сложные эфир-амиды) с концевыми эфирами (например, по номенклатуре INCI: полиамид-8). Такие пленкообразующие полимеры могут быть синтезированы или приобретены на рынке, как, например, линейка продуктов Sylvaclear™ от Arizona Chemical Company, а также линейка продуктов LLC и OleoCraft™ от Croda International PLC. Пленкообразующие полимеры также включают, но не ограничиваются ими, полиэфир-5 по номенклатуре INCI (например, полимер Eastman AQ™ 38S), PPG-17/1PDI/DMPA сополимер (например, полимер Avalure™ UR 450), акрилатный сополимер (например, полимер Avalure™ AC 120) и полисахариды, такие как ксиллогель (тамариновая камедь), смола бобов лотоса, тара камедь, бета-глюкан, пуллулан, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, альгинат натрия, картофельный крахмал, каррагинан. Пленкообразующий полимер может содержать комбинации любых двух или более полимеров, указанных выше. Количество пленкообразующего полимера в композиции для личной гигиены может составлять от 0,1 до 8 мас.%.

Желательно консерванты включают в состав композиции согласно настоящему изобретению для защиты от роста потенциально вредных микроорганизмов. Подходящими традиционными консервантами для композиций согласно данному изобретению являются алкиловые эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты. Другие консерванты, которые стали применять в последнее время, включают производные гдантоина, соли пропионата и различные четвертичные аммониевые соединения. Косметологи знакомы с соответствующими консервантами и регулярно выбирают их, чтобы выполнить тест на консервирующую способность и обеспечить стабильность продукта. Особенно предпочтительными консервантами являются йодопренилбутилкарбамат, феноксиэтанол, каприлилгликоль, C₁₋₆ парабы (особенно метилпарабен и/или пропилпарабен), имидазолидинилмочевина, дегидроацетат натрия и бензиловый спирт. Консерванты следует выбирать с учетом применения композиции и возможных несовместимостей между консервантами и другими ингредиентами в эмульсии. Консерванты предпочтительно применяют в количествах в диапазоне от 0,01 до 2%. Особенно предпочтительной комбинацией является октокрилен и каприлилгликоль, поскольку было раскрыто, что каприлилгликоль усиливает защиту от УФ-А и УФ-В.

Противогрибковые агенты, подходящие для включения в композиции для личной гигиены, хорошо известны специалисту в данной области. Примеры включают, но не ограничиваются ими, климбазол, кетоконазол, флуконазол, клотримазол, миконазол, эконазол, этаконазол, тербинафин, соли любого одного или нескольких из них (например, гидрохлоридные соли), пиритион цинка, дисульфид селена и комбинации любых двух или более из них.

В некоторых вариантах композиции для личной гигиены по настоящему изобретению включают витамины. Примерами витаминов являются витамин А (ретинол), витамин В2, витамин В3 (ниацин), витамин В6, витамин В12, витамин С, витамин D, витамин Е, витамин К и биотин. Также можно применять производные витаминов. Например, производные витамина С включают аскорбилтетраизопальмитат, аскорбилфосфат магния и аскорбилгликозид. Производные витамина Е включают токоферилацетат, токоферилпальмитат и токофериллинолеат. Также можно применять DL-пантенол и его производные. В некоторых вариантах реализации производное витамина В6 представляет собой пиридоксин пальмитат. Также могут быть применены флавоноиды, в частности глюкозилгесперидин, рутин, изофлавоны сои (включая генистеин, даидзеин, эквол и их глюкозильные производные) и их смеси. Общее количество витаминов или флавоноидов, когда они присутствуют, может быть в диапазоне от 0,0001 до 10%, альтернативно от 0,001 до 10%, альтернативно от 0,01 до 10%, альтернативно от 0,1 до 10%, альтернативно от 1 до 10%, альтернативно от 0,01 до 1%, альтернативно от 0,1 до 0,5%.

В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержат фермент, такой как, например, оксидазы, протеазы, липазы и их комбинации. В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержат супероксиддисмутазу, коммерчески доступную как Biocell SOD от Brooks Company, США.

В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержат промоторы десквамации. В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержат промоторы десквамации в концентрации от 0,01 до 15%, альтернативно от 0,05 до 15%, альтернативно от 0,1 до 15%, альтернативно от 0,5 до 15%.

Иллюстративные примеры промоторов десквамации включают монокарбоновые кислоты. Монокарбоновые кислоты могут быть замещенными или незамещенными с длиной углеродной цепи до 16

атомов углерода. В некоторых вариантах реализации карбоновые кислоты представляют собой альфа-гидроксикарбоновые кислоты, бета-гидроксикарбоновые или полигидроксикарбоновые кислоты. Термин "кислота" подразумевает содержание в композиции не только свободной кислоты, но также ее солей и C₁-C₃₀-алкильных или арильных сложных эфиров и лактонов, образующихся при удалении воды с образованием циклических или линейных лактоновых структур. Характерные кислоты включают гликолевую, молочную, яблочную и винную кислоты. В некоторых вариантах реализации соль представляет собой лактат аммония. В некоторых вариантах реализации бета-гидроксикарбоновая кислота представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах фенольные кислоты включают феруловую кислоту, салициловую кислоту, койевую кислоту и их соли.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный компонент может присутствовать в количестве от 0,000001 до 10%, альтернативно от 0,00001 до 10%, альтернативно от 0,0001 до 10%, альтернативно от 0,001 до 10%, альтернативно от 0,01 до 10%, альтернативно от 0,1 до 10%, альтернативно от 0,0001 до 1%, в расчете на массу композиции. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать красители, замутнители или абразивы. Красящие вещества, замутнители или абразивы могут содержаться в концентрации от 0,05 до 5%, альтернативно, от 0,1 до 3%, в расчете на массу композиции.

В некоторых вариантах реализации продукт личной гигиены согласно настоящему изобретению может также содержать пептид, такой как, например, коммерчески доступное производное пентапептида Matrixyl™, которое можно приобрести у Sederma, Франция. В другом примере в некоторых вариантах реализации продукт личной гигиены согласно настоящему изобретению также может содержать карнозин.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать широкий спектр других необязательных компонентов. В Справочнике косметических ингредиентов Ассоциации по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам (CTFA Cosmetic Ingredient Handbook), второе издание, 1992, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки, описан широкий спектр неограничивающих косметических и фармацевтических ингредиентов, обычно применяемых в индустрии косметических средств для местного применения по уходу за кожей, которые подходят для применения в композиции согласно настоящему изобретению. Примеры включают в себя антиоксиданты, связующие вещества, биологические добавки, буферные агенты, красители, загустители, полимеры, вяжущие вещества, ароматизаторы, влагоудерживающие агенты, матирующие агенты, кондиционеры, отшелушивающие агенты, регуляторы pH, консерванты, натуральные экстракты, эфирные масла, сенсибилизаторы кожи, успокаивающие агенты для кожи и агенты для заживления кожи.

Форма композиции

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно являются нетвердыми. Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой не требующие смывания композиции. Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой не требующие смывания композиции, предназначенные для оставления на коже. Эти не требующие смывания композиции следует отличать от композиций, которые наносят на кожу и впоследствии удаляют либо путем мытья, полоскания, протирания или тому подобного, либо после, либо во время нанесения продукта. Поверхностно-активные вещества, обычно применяемые для смываемых композиций, имеют физико-химические свойства, которые дают им возможность образовывать пену/вспенивающуюся жидкость при легком промывании; они могут состоять из смесей анионных, катионных, амфотерных и неионных ПАВ. Поверхностно-активные вещества, применяемые в не требующих смывания композициях, с другой стороны, не обязательно должны обладать такими свойствами. Скорее, поскольку не требующие смывания композиции не предназначены для смывания, они должны быть нераздражающими, и поэтому необходимо минимизировать общий уровень поверхностно-активного вещества и общий уровень анионного поверхностно-активного вещества в не требующих смывания композициях. Общий уровень поверхностно-активного вещества в композициях согласно настоящему изобретению предпочтительно составляет от 1 до не более 10%, более предпочтительно менее 8%, наиболее предпочтительно, самое большее 5%, оптимально самое большее 3%.

В некоторых вариантах реализации анионные поверхностно-активные вещества присутствуют в не требующей смывания композиции для ухода за кожей в количестве от 0,01 до не более 5 мас.% в расчете на массу композиции, альтернативно от 0,01 до 4 мас.% в расчете на массу композиции, альтернативно от 0,01 до 3 мас.% в расчете на массу композиции, альтернативно от 0,01 до 2 мас.% в расчете на массу композиции, альтернативно, по существу, отсутствует (менее 1%, или менее 0,1%, или менее 0,01%). В некоторых вариантах реализации общий уровень поверхностно-активного вещества в композициях для ухода за кожей составляет не более 10%, альтернативно менее 8%, альтернативно самое большее 5%.

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

В некоторых вариантах реализации изобретения неионогенные поверхностно-активные вещества представляют собой поверхностно-активные вещества с C₁₀-C₂₀ жирным спиртом или гидрофобной кислотой, конденсированные с от 2 до 100 моль этиленоксида или пропиленоксида на моль гидрофобного вещества; C₂-C₁₀ алкилфенолы, конденсированные с от 2 до 20 моль алкиленоксида; сложные эфиры мо-

но- и ди-жирных кислот и этиленгликоля; моноглицерид жирной кислоты; сорбитан, моно- и ди- C_8 - C_{20} жирные кислоты; и полиоксиэтиленсорбитан, также как их комбинации. В некоторых вариантах реализации неионное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из алкилполиглицозидов, сахаридных жирных амидов (например, метилглюконамидов) и оксидов триалкиламинов.

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

Анионные поверхностно-активные вещества, подходящие для композиций для ухода за кожей в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения, включают мыло, алкилэфирсульфаты и сульфонаты, алкилсульфаты и сульфонаты, алкилбензолсульфонаты, алкил- и диалкилсульфосукцинаты, C_8 - C_{20} ацилизетионаты, C_8 - C_{20} алкилэфирфосфаты, C_8 - C_{20} -саркозинаты, C_8 - C_{20} -ациллактаты, сульфоацетаты и их комбинации.

Композиции согласно настоящему изобретению обычно находятся в форме эмульсий, которые могут представлять собой эмульсии типа "масло-в-воде" или "вода-в-масле". В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены представляют собой быстро впитывающиеся кремы и кремы или лосьоны на основе эмульсии "масло-в-воде". Основа для быстро впитывающегося крема состоит из 5-40% жирных кислот и 0,1-20% мыла. В таких кремах жирная кислота предпочтительно представляет собой, по существу, смесь стеариновой кислоты и пальмитиновой кислоты, а мыло предпочтительно представляет собой калиевую соль смеси жирных кислот, хотя могут применяться другие противоионы и их смеси. Жирную кислоту в основе быстро впитывающегося крема часто получают с применением стеариновой кислоты, которая по существу (обычно приблизительно от 90 до 95%) представляет собой смесь стеариновой кислоты и пальмитиновой кислоты. Типичная стеариновая кислота (hysteric acid) содержит примерно 52-55% пальмитиновой кислоты и 45-48% стеариновой кислоты (hysteric acid) от всей пальмитин-стеариновой смеси. Таким образом, включение стеариновой кислоты и ее мыла для получения быстро впитывающейся кремовой основы входит в объем настоящего изобретения. Особенно предпочтительно, чтобы композиция содержала более 7%, предпочтительно более 10%, более предпочтительно более 12% жирных кислот. Типичная кремовая основа для ухода за лицом структурирована кристаллизационной сеткой и чувствительна к добавлению различных ингредиентов.

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

В некоторых вариантах реализации в дополнение к содержанию предшественника осветляющей кожу добавки композиция для личной гигиены приготовлена в виде маски для лица. В некоторых вариантах реализации в дополнение к содержанию осветляющей кожу добавки композиция для личной гигиены приготовлена в виде маски для лица в соответствии с составами, описанными в патенте США № 5139771. В некоторых вариантах реализации в дополнение к содержанию осветляющей кожу добавки композиция для личной гигиены приготовлена в виде маски для лица в соответствии с составами, описанными в патенте США № 4933177. В некоторых вариантах реализации, помимо содержания предшественника GSH, композиция для личной гигиены приготовлена в виде маски для лица в соответствии с составами, описанными в патенте США № 6001367.

В некоторых вариантах реализации в дополнение к содержанию осветляющей кожу добавки композиция для личной гигиены приготовлена в виде шампуня. В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению приготовлены в виде дезодоранта. В некоторых вариантах реализации в дополнение к содержанию осветляющей кожу добавки композиция для личной гигиены приготовлена в виде дезодоранта в соответствии с составами, описанными в патенте США № 7282471. В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению приготовлены в виде антиперспиранта. В некоторых вариантах реализации в дополнение к содержанию осветляющей кожу добавки композиция для личной гигиены приготовлена в виде антиперспиранта в соответствии с составами, описанными в патенте США № 7282471.

В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению приготовлены как одноразовая влажная салфетка для личной гигиены. В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию осветляющей кожу добавки, композиция для личной гигиены приготовлена в виде одноразовой влажной салфетки для личной гигиены в соответствии с составами, описанными в патенте США № 7282471.

В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению приготовлены в виде бруска мыла. В некоторых вариантах реализации, в дополнение к содержанию осветляющей кожу добавки композиция для личной гигиены приготовлена в виде бруска мыла в соответствии с составами, описанными в патенте США № 7282471.

Способы получения композиций по уходу за кожей

В некоторых вариантах реализации композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобрете-

нию могут быть получены путем:

- а) смешивания всех водорастворимых ингредиентов, включая консерванты, загущающий полимер, необязательно глицерин и воду;
- б) нагрева смеси до температуры 70-90°C;
- с) смешивания всех растворимых в масле ингредиентов и соединения формулы (1) до температуры 70-90°C;
- д) добавления смешанных растворимых в масле ингредиентов к нагретой смеси растворимых в воде ингредиентов и перемешивания путем турбулизации, поддерживая смесь при температуре 70-90°C;
- е) охлаждения смеси до комнатной температуры, не прекращая перемешивания.

В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению получают путем создания эмульсии:

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

Способ применения композиций для ухода за кожей

В некоторых вариантах реализации композицию для ухода за кожей наносят местно на кожу человека. В некоторых вариантах реализации композиция для ухода за кожей обеспечивает по меньшей мере одно преимущество, выбранное из группы, состоящей из: кондиционирования кожи, разглаживания кожи, уменьшения морщин или проявлений старения кожи, уменьшения воспаления кожи, уменьшения сухости, уменьшения возрастных пятен, уменьшения солнечного ожога и осветления кожи.

В некоторых вариантах реализации небольшое количество композиции для ухода за кожей, например, от 1 до 5 мл, наносят на незащищенный участок кожи из подходящего контейнера или аппликатора и, если необходимо, затем распределяют по поверхности и/или натирают в кожу, используя руку или пальцы, или подходящее устройство.

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

Примеры

Экспериментальные методы

Порошки следующих аминокислот (глутамин и глицин) были приобретены в Sigma, и индивидуальные исходные растворы каждой аминокислоты были приготовлены путем растворения порошка в воде (pH 7). Исходные растворы цистина (Sigma) получали в 0,5M гидроксиде натрия (pH 12), поскольку цистин плохо растворим в нейтральных растворах. Для получения смеси, обозначаемой далее как GAP, соответствующие объемы трех аминокислот (глутамин, цистин и глицин) объединяли в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (Sigma) таким образом, чтобы глутамин, цистин и глицин были в массовом соотношении 0,5:1:1. Конкретные концентрации, использованные в каждом анализе, приведены ниже. Порошки сложных эфиров цистина, включая ди-трет-бутил-L-цистината дигидрохлорид (DTBC) и диэтил-L-цистината дигидрохлорид (CEC) были приобретены в Bachem; дигидрохлорид диметилового сложного эфира L-цистина (CDME) приобретали в Sigma. Сложные эфиры цистина готовили в воде, и исходные растворы разбавляли в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS). Конкретные концентрации, использованные в каждом анализе, приведены ниже.

Дополнительные реагенты для испытаний: никотинамид (Sigma-Aldrich), ниацин (Himedia), никотинамида рибозид (Chromadex), изоникотинамид (Sigma-Aldrich), пиколинамид (Sigma-Aldrich) и н-метилникотинамид (Sigma-Aldrich). Никотинамид и производные/родственные соединения являются растворимыми в воде.

Анализ содержания меланина

Первичные меланоциты человека (Cascade Biologies, в настоящее время ThermoFisher Scientific) культивировали в среде для роста меланоцитов (MGM, от англ. melanocytes growth medium) с добавкой для роста меланоцитов человека (оба компонента среды от ThermoFisher Scientific). Меланоциты высевали в количестве 5×10^4 клеток на лунку в 24-луночные планшеты и инкубировали в инкубаторе с увлажнением при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂. После 24 ч инкубирования культуры клеток обрабатывали аминокислотами GAP или дополнительными реагентами для исследования, описанными выше, отдельно или в комбинации, как описано в нижеприведенных примерах. Контроль, представляющий собой носитель, состоял из клеток, обработанных только носителем (0,002 mM NaOH). После обработки клетки снова инкубировали в течение 72 ч в инкубаторе с увлажнением при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂. В конце 72-часового инкубирования питательную среду заменяли 120 мкл на лунку реагента для определения содержания меланина (10% ДМСО в 1M гидроксиде натрия) и инкубировали в течение

ние 1 ч при 60°C в инкубаторе со встряхиванием. Далее супернатант переносили в 384-луночный планшет. Поглощение измеряли посредством спектрофотометрического анализа при 405 нм с помощью микропланшетного ридера (GEInios Pro, Tecan).

Определенную спектрофотометрически оптическую плотность при 405 нм для необработанных клеток (неактивных) принимали за содержание меланина 100%. Относительное содержание меланина в обработанных образцах рассчитывали путем нормирования по отношению к необработанному (среда/носитель) контролю.

Анализ активности тирозиназы

Первичные меланоциты человека (Cascade Biologies, в настоящее время ThermoFisher Scientific) высевали в среду для роста меланоцитов (MGM) с добавкой для роста меланоцитов человека (оба компонента среды от ThermoFisher Scientific). Меланоциты высевали в количестве 1×10^4 клеток на лунку в 96-луночные планшеты и оставляли культуры на 24 ч в инкубаторе с увлажнением в атмосфере, содержащей 5% CO₂, при 37°C. Через 24 ч после посева культуры клеток обрабатывали аминокислотами GAP или дополнительными реагентами для исследования, описанными выше, отдельно или в комбинации, как описано в нижеприведенных примерах, и оставляли еще на 72 ч. Далее оценивали жизнеспособность клеток и затем клетки лизировали и направляли на определение активности тирозиназы *in situ*. Культуры дважды ополаскивали 1× фосфатно-солевым буферным раствором и лизировали с применением 40 мкл 0,5% TritonX 100 в течение 1 ч на ледяной бане. Активность тирозиназы *in situ* визуальным образом определяли путем добавления 60 мкл 50 мМ буфера фосфата калия (pH 6,8), содержащего 2 мМ DOPA (3,4-дигидроксифенилаланина) и 4 мМ реагента MBTH (3-метил-2-бензотиазолинон-гидразона гидрохлорида) в течение 1 ч при 37°C. Реакцию останавливали путем добавления 100 мкл ледяной 10% трихлоруксусной кислоты и далее центрифугировали приблизительно при 300 g в течение 10 мин при 4°C. Растворимый супернатант отделяли от сгустка, и определяли оптическую плотность на ридере для планшетов TECAN (фильтр 540 нм). Определенную спектрофотометрически оптическую плотность при 540 нм для необработанных клеток (среда/носитель) принимали за 100% активность тирозиназы. Активность тирозиназы выражали после коррекции с учетом количества клеток (активность/жизнеспособность) и выражали в % от контроля.

Анализ глутатиона

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

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

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

Анализ активных форм кислорода (АФК)

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

обновляли через день.

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

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

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

Анализ жизнеспособности клеток

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

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

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

В примерах применены следующие сокращения:

мМ = миллимолярный,

мкМ = микромолярный,

мкл = микролитр,

GAP = глутамин (32 мкМ), цистин (40 мкМ), глицин (129 мкМ) за исключением того, где указано иное,

GAP 10 = 8 мкМ натриевой соли пироглутаминовой кислоты, 10 мкМ цистина, 32 мкМ глицина,

GAP 20 = 16 мкМ натриевой соли пироглутаминовой кислоты, 20 мкМ цистина, 64 мкМ глицина,

GAP 60 = 48 мкМ натриевой соли пироглутаминовой кислоты, 60 мкМ цистина, 192 мкМ глицина,

HR = 4-гексилрезорцинол,

DEC = диэтил-L-цистинат дигидрохлорид,

CDME = диметилового эфира L-цистина дигидрохлорид,

DTBC = ди-трет-бутил-L-цистинат дигидрохлорид.

Пример 1.

В примере 1 оценивали возможность осветления кожи композициями согласно настоящему изобретению. Полученные результаты обобщены в табл. 1А-Е.

Таблица 1А. Ингибирование синтеза меланина

	Образец	Средний % ингибирования
A	Контроль-среда	0
B	Контроль-носитель	0
Тестируемые образцы		
C	HR (10 мкМ)	35 ¹
D	GAP	1
E	GAP ⁴	14 ¹
F	Никотинамид (10 мМ)	10 ¹
G	Никотинамид (5 мМ)	9 ¹
1	GAP + никотинамид (10 мМ)	27 ^{1,2,3}
2	GAP + никотинамид (5 мМ)	14 ^{1,2,3}

Статистически значимое улучшение:

¹p<0,05 по сравнению с контролем в виде среды и носителя;

²p<0,05 по сравнению с GAP10 (образец D);

³p<0,05 по сравнению с никотинамидом отдельно (в эквивалентной дозе);

⁴p<концентрации аминокислот: глутамин (954 мкМ), цистин (1194 мкМ), глицин (129 мкМ).

Таблица 1В. Ингибирование тирозиназы

	Образец	Среднее значение % ингибирования
A	Контроль в виде среды	0
B	Контроль в виде носителя	0
Тестовые образцы		
C	HR (10 мкМ)	67 ¹
D	GAP	9 ¹
E	Никотинамид (10 мМ)	24 ¹
F	Никотинамид (5 мМ)	16 ¹
1	GAP + Никотинамид (10 мМ)	42 ^{1,2,3}
2	GAP + Никотинамид (5 мМ)	20 ¹

Статистически значимое улучшение:

¹p<0,05 по сравнению со средой и "Контроль в виде носителя",

²p<0,05 по сравнению с GAP,

³p<0,05 по сравнению с "Никотинамид" индивидуально (в эквивалентной дозе).

Таблица 1С. Ингибирование синтеза меланина

	Образец	Среднее значение % ингибирования
A	Контрольный образец среды	0
B	Контроль в виде носителя	0
Тестовые образцы		
C	HR (10 мкМ)	26 ¹
D	N-Метилникотинамид (10 мМ)	7 ¹
E	N-Метилникотинамид (5 мМ)	0
F	GAP	2
1	GAP + N-Метилникотинамид (10 мМ)	12 ^{1,2,3}
2	GAP + N-Метилникотинамид (5 мМ)	4 ¹

Статистически значимое улучшение:

¹p<0,05 по сравнению со средой и "Контроль в виде носителя"

²p<0,05 по сравнению с GAP

³p<0,05 по сравнению с "N-метилникотинамид" индивидуально (в эквивалентной дозе).

Таблица 1D. Ингибирование синтеза меланина

	Образец	Среднее значение % ингибирования
A	Контроль в виде среды	0
B	Контроль в виде носителя	0
Тестовые образцы		
C	HR (10 μ M)	32 ¹
D	GAP	-1
E	Изоникотинамид (10 мМ)	20 ¹
F	Изоникотинамид (5 мМ)	4 ¹
1	GAP + изоникотинамид (10 мМ)	25 ^{1,2}
2	GAP + изоникотинамид (5 мМ)	11 ^{1,2,3}

Статистически значимое улучшение:

¹p<0,05 по сравнению со средой и контролем в виде носителя,

²p<0,05 по сравнению с GAP,

³p<0,05 по сравнению с изоникотинамидом отдельно (в эквивалентной дозе).

Таблица 1E. Ингибирование синтеза меланина

	Образец	Среднее значение % ингибирования
A	Контроль в виде среды	0
B	Контроль в виде носителя	0
Тестовые образцы		
C	HR (10 μ M)	28 ¹
D	GAP	1
E	Никотинамида рибозид (2,5 μ M)	9 ¹
F	Никотинамида рибозид (1 μ M)	4 ¹
1	GAP + Никотинамида рибозид (2,5 μ M)	9 ^{1,2}
2	GAP + Никотинамида рибозид (1 μ M)	8 ^{1,2,3}

Статистически значимое улучшение:

¹p<0,05 по сравнению с контролями в виде среды и носителя,

²p<0,05 по сравнению с GAP,

³p<0,05 по сравнению с никотинамида рибозидом отдельно (в эквивалентной дозе).

В табл. 1A-E образцы, отмеченные буквами, выходили за рамки изобретения. Образцы, обозначенные числами, находились в пределах объема изобретения. Образец C в табл. 1A-1E был положительным контролем, так как в нем применялся 4-гексилрезорцинол (HR), известный высокоэффективный агент для осветления кожи. В целом, из результатов в табл. 1A-1E видно, что комбинация никотинамидных соединений в пределах объема изобретения с аминокислотами GAP приводила к синергетическому улучшению (ингибированию синтеза меланина и ингибированию тирозиназы) по сравнению с результатами, достигнутыми либо с никотинамидными соединениями или GAP отдельно.

Сравнительный пример 2.

В примере 2 исследована возможность осветления кожи комбинациями аминокислот GAP либо с пикколинамидом (молекула структурно подобная никотинамиду), либо с ниацином (никотиновая кислота) - оба выходят за рамки изобретения. Полученные результаты обобщены в табл. 2A и B.

Таблица 2. Ингибирование синтеза меланина

	Образец	Среднее значение % ингибирования
A	Контроль в виде среды	0
B	Контроль в виде носителя	0
Тестовые образцы		
C	HR (10 мкМ)	36 ¹
D	GAP	-1
E	Пикколинамид (5 мМ)	6
F	Пикколинамид (10 мМ)	32 ¹
G	GAP + Пикколинамид (10 мМ)	31 ^{1,2}
H	GAP + Пикколинамид (5 мМ)	16 ^{1,2}

Статистически значимое улучшение:

¹ $p < 0,05$ по сравнению с контролем в виде среды и носителя,

² $p < 0,05$ по сравнению GAP.

Таблица 2В. Ингибирование синтеза меланина

	Образец	Среднее значение % ингибирования
A	Контрольный образец среды	0
B	Контроль в виде носителя	0
Тестовые образцы		
C	HR (10 мкМ)	32 ¹
D	GAP	1
E	Ниацин (5 мМ)	-7
F	Ниацин (10 мМ)	14 ¹
G	GAP + Ниацин (10 мМ)	-5
H	GAP + Ниацин (5 мМ)	-5

Статистически значимое улучшение:

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

Из результатов, приведенных в табл. 2А и В, видно, что комбинация аминокислот GAP с пиколиномидом или ниацином (оба вне рамок изобретения) не приводила к синергетическому улучшению (ингибированию синтеза меланина) по сравнению с результатами, достигнутыми с помощью либо никотинамидного соединения, либо GAP индивидуально.

Пример 3.

В примере 3 оценивали аминокислоты, составляющие строительные блоки GSH для стимулирования внутриклеточной продукции GSH. Полученные результаты обобщены в табл. 3А. В табл. 3В-Д также была протестирована эффективность различных сложных эфиров цистина.

Таблица 3А. Синтез глутатиона

	Образец	Среднее значение (мкМ глутатиона)	% Защиты (улучшение против «Контроль в виде носителя + менадион»)
A	Контроль в виде носителя	1,75	
B	Контроль в виде носителя + менадион	0,07 ¹	0 ¹
Тестовые образцы			
C	GAP 10 + менадион	1,34 ^{1,2}	72 ^{1,2}
D	GAP 20 + менадион	4,61 ²	259 ²

Статистически значимое снижение:

¹ $p < 0,05$ по сравнению с "HR+GAP10+менадион".

Статистически значимое улучшение:

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

Таблица 3В. Синтез глутатиона

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

Статистически значимое снижение:

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

Статистически значимое улучшение:

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

Таблица 3С. Синтез глутатиона

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

Статистически значимое снижение:

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

Таблица 3D. Синтез глутатиона

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

Статистически значимое снижение:

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

Статистически значимое улучшение:

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

Пример 4.

В примере 4 оценивали аминокислоты, составляющие структурные блоки GSH, для улучшения снижения содержания кислородсодержащих частиц. Полученные результаты обобщены в табл. 4А. В табл. 4В-D также была протестирована эффективность различных сложных эфиров цистина.

Таблица 4А. Уменьшение содержания кислородсодержащих частиц

	Образец	Среднее значение выработки АФК	% защиты (улучшение отн.	Жизнеспособность клеток (% от контроля)	% защиты (улучшение отн.
		(% от контроля в виде носителя)	«контроль в виде носителя+ менадион»)		«контроль в виде носителя + менадион»)
A	Контроль в виде носителя	100,0		100,0	
B	Контроль в виде носителя + менадион	504,8 ¹		54,8 ¹	
Тестируемые образцы					
C	Менадион + GAP 60	171,5 ^{1,2}	66,02 ^{1,2}	92,7 ^{1,2}	69,11 ^{1,2}

Статистически значимое различие:

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

Статистически значимое различие:

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

Таблица 4В. Уменьшение активных соединений кислорода

Образец	Ингибирование ROS (% от контроля в виде носителя)	% защиты (улучшение отн. «контроль в виде носителя + менадион»)	Жизне-способность клеток (% от контроля в виде носителя)	% защиты (улучшение отн. «контроль в виде носителя + менадион»)
Контроль в виде носителя	100		100	
Контроль в виде носителя+ менадион	375.5 ¹		73.7 ¹	
DEC (20 µM) + менадион	232.8 ^{1,2}	38.0 ^{1,2}	109.8 ²	48.9 ²
DEC (40 µM) + менадион	211.9 ^{1,2}	43.6 ^{1,2}	127.3 ^{1,2}	72.7 ^{1,2}
DEC (80 µM) + менадион	233.8 ^{1,2}	37.7 ^{1,2}	131.5 ^{1,2}	78.3 ^{1,2}
DEC (160 µM) + менадион	253.8 ^{1,2}	32.4 ^{1,2}	122.3 ^{1,2}	65.9 ^{1,2}

Статистически значимое различие: ¹p<0.05 по сравнению с контролем в виде носителя.

Статистически значимое различие: ²p<0.05 по сравнению с контролем в виде носителя+менадион.

Таблица 4С. Уменьшение соединений кислорода

Образец	Ингибирование АСК (% от контроля в виде носителя)	% защиты (улучшение отн. «контроль в виде носителя + менадион»)	Жизне-способность клеток (% от контроля в виде носителя)	% защиты (улучшение отн. «контроль в виде носителя + менадион»)
Контроль в виде носителя	100		100	
Контроль в виде носителя+ менадион	375.5 ¹		73.7 ¹	
DTBC (20 µM)+ менадион	367.0 ¹	2.2	78.1 ¹	6.0 ¹
DTBC (40 µM)+ менадион	323.7 ^{1,2}	13.8 ^{1,2}	75.9 ¹	3.0 ¹
DTBC (80 µM)+ менадион	268.7 ^{1,2}	28.4 ^{1,2}	73.6 ¹	-0.1 ¹
DTBC (160 µM)+ менадион	221.1 ^{1,2}	41.1 ^{1,2}	104.2 ²	41.3 ²

Статистически значимое различие:

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

Статистически значимое различие:

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

Таблица 4D. Уменьшение соединений кислорода

Образец	Ингибирование АСК (% от контроля в виде носителя)	% защиты (улучшение отн. «контроль в виде носителя + менадион»)	Жизне-способность клеток (% от контроля в виде носителя)	% защиты (улучшение отн. «контроль в виде носителя + менадион»)
Контроль в виде носителя	100		100	
Контроль в виде носителя+ менадион	131.8 ¹		69.8 ¹	
CDME (20 мкM) + менадион	107.8 ²	18,2 ²	90,9 ^{1,2}	30,2 ^{1,2}
CDME (40 мкM) + менадион	111,3 ^{1,2}	15,5 ^{1,2}	93,1 ^{1,2}	33,4 ^{1,2}
CDME (80 мкM) + менадион	114,3 ^{1,2}	13,3 ^{1,2}	87,0 ^{1,2}	24,6 ^{1,2}
CDME (160 мкM) + менадион	97,9 ²	25,7 ²	105,9 ^{1,2}	51,7 ^{1,2}

Статистически значимое различие:

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

Статистически значимое различие:

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

Пример 5.

Составы для личной гигиены согласно настоящему изобретению проиллюстрированы в приведенных ниже таблицах. Все номера в таблицах отражают массовый % в композиции.

Таблица I. Составы типа "масло-в-воде", лосьоны и кремы

	OW-1	OW-2	OW-3	OW-4	OW-5
Вода	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100
Глицерин	0-40	1-40	1-5	1-10	1-40
Пропиленгликоль	0-5		0-5		
Бутиленгликоль	0-5		0-5	0-5	
Карбомер	0-2	0,03-1			
Сополимер акрилоилдиметил- таурат аммония / VP	0-1		0,03-1		0,01-1
Стирол/акрилатный сополимер	0-1		0,01-1		
Ксантановая камедь	0-1				0,01-1
EDTA	0,01-0,01	0,01-0,01	0,01-1	0,01-1	0,01-1
Консервант	0,02-2	0,02-2	0,02-2	0,02-2	0,02-2
Оксид титана	0-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Краситель/пигмент	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5
Триэтаноламин/гидроксид натрия/гидроксид калия	0-3	0,01-3	0,01-3	0,01-3	0,01-3
Стеариновая кислота	0-5	0,01-5	0,01-5	0,01-5	0,01-5
Изопропилмиристат	0-10	0,01-10			
Каприевый/Каприловый триглицерид	0-10	0,01-10			
C12-C15 алкилбензоат	0-10				0,01-10
Минеральное масло	0-10			0,01-10	
Глицерилстеарат	0-5	0,01-5			
Стеарет-2	0-5		0,01-5		0,01-5
Стеарет-21	0-5		0,01-5		
ПЭГ100 стеарат	0-5			0,01-2	0,01-5
Цетилфосфат калия	0-5			0,01-2	
Твин20	0-5				0,01-5
Цетиловый спирт	0-4	0,01-4		0,01-4	
Дикаприлилкарбонат	0-5		0,01-5		
Этилгексилметоксичиннамат	0-6	0,01-6			
Бутил- метоксидибензоилметан	0-3	0,01-3		0,01-3	0,01-3
Энсулизол	0-4				0,01-4
Октиноксат	0-7,5				
Октилсалицилат	0-5			0,01-5	0,01-5
Октокрилен	0-10			0,01-10	0,01-10
Гомосалицилат	0-10			0,01-10	
Диметикон	0-10	0,01-10	0,01-10		
Циклометикон	0-15		0,01-15		
Ароматизатор	0-2	0-2	0-2	0-2	0-2
Глутамин / NaPCA	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Глицин	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Цистин	0,001-2	0,001-2	0,001-2	0,001-2	0,001-2
Никотинамид	0,05-10				0,05-10
Никотинамида рибозид		0,05-10			
Изоникотинамид			0,05-10		0,05-10
N-метилникотинамид				0,05-10	
Никотинилмиристат					

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

	WO-1	WO-2	WO-3	WO-4
Вода	До 100	До 100	До 100	До 100
Глицерин	0-70	1-70	1-70	
Пропиленгликоль	0-5			0,01-5
Бутиленгликоль	0-5		0,01-5	0,01-5
Гекторит дистеардимония	0,01-1	0,01-1		
EDTA	0,01-,01	0,01-1	0,01-1	0,01-1
Консервант	0,02-2	0,02-2	0,02-2	0,02-2
TiO ₂	0-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Краситель/пигмент	0-5	0-5	0-5	0-5
ТЭА/гидроксид натрия/гидроксид калия	0-3	0,01-3	0,01-3	0,01-3
Стеариновая кислота	0-5	0,01-5		
Изопропилмиристат	0-10			
Каприевый/каприловый триглицерид	0-10		0,01-10	
C12-C15 алкилбензоат	0-10			0,01-10
Минеральное масло	0-10			
Глицерилстеарат	0-5			
Диметикон сополиол	0-5	0,01-5	0,01-5	
Цетил-ПЭГ/ППГ-10/1 диметикон	0-5			0,01-5
Стеарет-2	0-2			
Дистеарат сахарозы	0-2	0,01-2		
Цетиловый спирт	0-2	0,01-2	0,01-2	
Этилгексилметоксициннамат	0-6	0,01-6		
Бутилметоксибензоилметан	0-3	0,01-3	0,01-3	0,01-3
Энсулизол	0-4		0,01-4	
Октиноксат	0-7,5			
Октилсалицилат	0-5		0,01-5	0,01-5
Октокрилен	0-10		0,01-10	0,01-10
Гомосалицилат	0-10			0,01-10
Диметикон	0-10		0,01-10	0,01-10
Циклометикон	0-40	0,01-40		0,01-10
Каприли метикон	0-10	0,01-10		0,01-10
Диметикон кросс-полимер	0-90	0,01-90	0,01-90	
C30-C45 алкилцетеарилдиметикон кросс-полимер				0,01-90
Гликолевая кислота	0-10	0,01-10		
KCl	0-5	0,01-5	0,01-5	0,01-5
Ароматизатор	0-2	0-2	0-2	0-2
Глутамин / NaPCA	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Глицин	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Цистин	0,001-2	0,001-2	0,001-2	0,001-2
Никотинамид	0,05-10			
Никотинамида рибозид		0,05-10		
Изоникотинамид			0,05-10	
N-метилникотинамид				0,05-10

Таблица III. Быстро впитывающиеся кремы

	VC-1	VC-2	VC-3	VC-4
Вода	До 100	До 100	До 100	До 100
Глицерин	0-5	0,01-5	0,01-5	
EDTA	0,01-0,1	0,01-0,1	0,01-0,1	0,01-0,1
Консервант	0,02-2	0,02-2	0,02-2	0,02-2
TiO ₂	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Краситель/пигмент	0-5	0,01-5	0,01-5	
ТЕА/Гидроксид натрия/гидроксид калия	0-3	0,01-3	0,01-3	0,01-3
Стеариновая кислота	0-30	0,01-30	0,01-30	0,01-30
Изопропилмиристал	0-5	0,01-10	0,01-10	
C12-C15 алкилбензоат	0-5			0,01-10
Бридж 35	0-5	0,01-5		
Твин40	0-5			0,01-5
Цетиловый спирт	0-2	0,01-2	0,01-2	
Этилгексилметоксисиннамат	0-6	0,01-6	0,01-6	
Бутилметоксидibenzoилметан	0-3	0,01-3	0,01-3	0,01-3
Энсулизол	0-4			0,01-4
Октилсалицилат	0-5			0,01-5
Октокрилен	0-10		0,01-10	0,01-10
Диметикон	0-5	0,01-5		
Циклометикон	0-5			0,01-5
Диметикон кроссполимер	0-4			0,01-4
Ниацинамид	0-5	0,01-5	0,01-5	0,01-5
Гидроксистеариновая кислота	0-5	0,01-5	0,01-5	0,01-5
Ароматизатор	0-2	0-2	0-2	0-2
Глутамин / NaPCA	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Глицин	0,01-10	0,01-10	0,01-10	0,01-10
Цистин	0,001-2	0,001-2	0,001-2	0,001-2
Никотинамид	0,05-10			
Никотинамида рибозид		0,05-10		
Изоникотинамид			0,05-10	
N-метилникотинамид				0,05-10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для осветления кожи, для местного применения, содержащая:

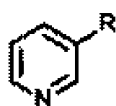
а) осветляющую кожу добавку, содержащую в расчете на массу композиции:

i) от 0,001 до 2 мас.% цистина;

ii) от 0,01 до 10 мас.% источника глутамата, выбранного из группы, состоящей из глутамина, глутаминовой кислоты, пироглутаминовой кислоты и их смесей;

iii) от 0,01 до 10 мас.% глицина;

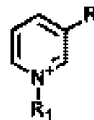
iv) от 0,05 до 10 мас.% никотинамидного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения формулы I, формулы II, формулы III и их смесей:



Формула I



Формула II



Формула III,

где

R представляет собой -CONH₂, или -CH₂OH, или -COOR₂;

R₁ представляет собой C₁-C₅ линейную или разветвленную алкильную группу, или фуранозильную группу, или дезоксифуранозильную группу, или пиранозильную группу, или дезоксипиранозильную группу;

R₂ представляет собой C₁-C₂₄ линейную или разветвленную алкильную или алкенильную группу;

б) косметически приемлемый носитель;

при этом pH композиции находится в диапазоне от 3,5 до 8,5;

- при этом массовое отношение никотинамида к общей массе аминокислот составляет от 20:1 до 50:1.
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанное никотинамидное соединение представляет собой никотинамида рибозид.
3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный источник глутамата представляет собой пироглутаминовую кислоту или ее соль.
4. Композиция по любому из пп.1, 3, отличающаяся тем, что указанное никотинамидное соединение представляет собой N-метил-никотинамид.
5. Композиция по любому из пп.1,3,4, отличающаяся тем, что указанное никотинамидное соединение представляет собой никотинамид.
6. Композиция по любому из пп.1, 3-5, отличающаяся тем, что указанное никотинамидное соединение представляет собой изоникотинамид.
7. Композиция по любому из пп.1, 3-6, отличающаяся тем, что указанное никотинамидное соединение представляет собой никотинилмиристат.
8. Композиция по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что указанная композиция представлена в форме эмульсии "вода-в-масле", содержащей цистин в водной фазе, где 90% капель воды имеют диаметр в диапазоне от 100 нм до 20 мкм.
9. Композиция по любому из пп.1-8, представляющая собой не требующую смывания нетвердую косметическую композицию для кожи.
10. Композиция по любому из пп.1-9, представляющая собой быстро впитывающийся крем.
11. Композиция по любому из пп.1-10, дополнительно содержащая 4-алкилрезорцинол.
12. Композиция по любому из пп.1-11, дополнительно содержащая 12-гидроксистеариновую кислоту.
13. Способ улучшения внешнего вида кожи, включающий нанесение на кожу композиции по любому из пп.1-12.
14. Способ обеспечения ровного цвета кожи и уменьшения пигментации, возрастных пятен и изменения цвета кожи, включающий нанесение на кожу композиции по любому из пп.1-12.

