



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 216 312** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 7/48**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000124406/14, 04.02.1999
(24) Дата начала действия патента: 04.02.1999
(30) Приоритет: 26.02.1998 US 09/030,964
(43) Дата публикации заявки: 10.08.2002
(46) Дата публикации: 20.11.2003
(56) Ссылки: EP 0770399 A2, 02.05.1997. JP 62077312 A, 09.04.1987. RU 2134568 C1, 20.08.1999. FR 2370471 A, 09.06.1978.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 26.09.2000
(86) Заявка РСТ: EP 99/00764 (04.02.1999)
(87) Публикация РСТ: WO 99/43296 (02.09.1999)
(98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", пат.пов. Т.С.Фомичевой, рег.№ 654

(71) Заявитель:
УНИЛЕВЕР Н.В. (NL)
(72) Изобретатель: ВАЙНКАУФ Ронни Линн (US), САНТАНАМ Юма (US), ПАЛАНКЕР Лора Роза (US), РИКК Доналд (US), БАРТОЛОУН Джон Брайан (US)
(73) Патентообладатель:
УНИЛЕВЕР Н.В. (NL)
(74) Патентный поверенный:
Фомичева Тамара Семеновна

(54) **АНТИРАЗДРАЖИТЕЛИ В КОСМЕТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЯХ**

(57)
Изобретение может быть использовано в косметологии и касается композиций для ухода за кожей, содержащих глюконолактон и/или глюкаролактон, ретинол, или ретиноевую кислоту, или ретиналь, или C₂-C₅ ретиниловый эфир, или их смеси и косметически приемлемый носитель. Косметическая эмульсия вода-в-масле содержит глюконолактон и/или глюкаролактон

и альфа-гидроксикислоту, имеющую общую формулу MCH(OH) COOH, где M представляет собой водород или насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 27 атомов углерода, и косметически приемлемый носитель. Композиция расширяет ассортимент косметических средств, включающих в свой состав антираздражитель. 2 с. и 4 з.п. ф-лы, 8 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 216 312** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 7/48**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000124406/14, 04.02.1999
(24) Effective date for property rights: 04.02.1999
(30) Priority: 26.02.1998 US 09/030,964
(43) Application published: 10.08.2002
(46) Date of publication: 20.11.2003
(85) Commencement of national phase: 26.09.2000
(86) PCT application:
EP 99/00764 (04.02.1999)
(87) PCT publication:
WO 99/43296 (02.09.1999)
(98) Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. T.S.Fomichevoj, reg.№ 654

(71) Applicant:
UNILEVER N.V. (NL)
(72) Inventor: VAJNKAUF Ronni Linn (US),
SANTANAM Juma (US), PALANKER Lora Roza
(US), RIKK Donald (US), BARTOLOUN Dzhon
Brajan (US)
(73) Proprietor:
UNILEVER N.V. (NL)
(74) Representative:
Fomicheva Tamara Semenovna

(54) **ANTI-IRRITANTS IN COSMETIC COMPOSITIONS**

(57) Abstract:
FIELD: cosmetology. SUBSTANCE: invention
relates to compositions used for skin care
and containing gluconolactone and/or
glucarolactone, retinal or retinoic acid, or
retinal, or C₂-C₅- retinyl ester, or their
mixtures and cosmetically acceptable
carrier. Cosmetic emulsion "water-in-oil"
comprises gluconolactone and/or

glucarolactone and alpha-hydroxyacid of the
general formula: MCH(OH)-COOH wherein M
represents hydrogen atom or saturated or
unsaturated, linear or branched hydrocarbon
chain containing from 1 to 27 carbon atoms
and cosmetically acceptable carrier.
Composition contains an anti-irritant as a
component. EFFECT: expanded assortment of
cosmetic agents, valuable properties. 6 cl, 8 tbl

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Глюконолактон и/или глюкаролактон в качестве антираздражителя в способах и композициях для косметического ухода за кожей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Некоторые ингредиенты, используемые в препаратах для местного применения, могут вызывать раздражение, особенно у людей с "чувствительной кожей".

Например, доказано, что гидроксикислоты (ГК) и ретиноиды оказывают такие косметически целебные эффекты, как улучшение внешнего вида фотоповрежденной или естественно состарившейся кожи, осветление кожи, излечение возрастных пятен и т.п. К сожалению, применение их в высоких концентрациях иногда может быть связано с раздражением кожи, например, покраснением кожи и ощущением жжения после нанесения. Раздражение можно уменьшить, снижая количество активного ингредиента в композиции или снижая его проникновение через кожу. Серьезным недостатком обоих подходов является ухудшение эффективности. Раздражение, вызванное ГК, можно уменьшить путем повышения pH композиции, но этот способ приводит к снижению эффективности вследствие снижения проникновения ГК через кожу. Желательно понижать или устранять раздражающую способность ГК и/или ретиноидов, но сохранять их эффективность.

Встречаемость, частота и природа раздражения часто варьирует от потребителя к потребителю. Тяжесть раздражения восприимчивого потребителя может варьировать от легкой до тяжелой. Типичные симптомы раздражения включают зуд (pruritus), жжение, горение, покраснение, "стягивание кожи", эритему (покраснение) или отек (опухание).

Условия окружающей среды, такие как солнечный свет, ветер, низкая температура и сухой воздух, могут вызывать или усиливать раздражение. Кроме того, мыла, детергенты, чистящие вещества, кремы для бритья, алкоголь и другие продукты, которые удаляют некоторые защитные липиды кожи и/или выделения, могут усиливать проницаемость кожи и чувствительность к химическим веществам при местном нанесении, которые в ином случае не вызывают раздражения.

Аналогично, кожа может стать раздраженной вследствие инфекции, повреждения при бритье, частого или чрезмерного мытья или купания, нахождения на солнце или другого механического воздействия или повреждения.

Наряду с химическими и экологическими причинами раздражения кожи, многим людям присуща чувствительность или генетическая предрасположенность к раздражителям кожи ("врожденная раздражимость кожи"). Какой бы ни была точная причина раздражения, предпринимались многочисленные попытки к снижению раздражающих свойств препаратов для местного нанесения путем выявления химических веществ, имеющих тенденцию вызывать раздражение, и снижения их концентрации или устранения их из этих препаратов.

К сожалению, часто бывает невозможно или нецелесообразно выявить или удалить

все раздражающие химические вещества, особенно в том случае, когда раздражающим веществом (веществами) является активный ингредиент препарата или оно требуется для составления, консервации или других функций.

Следовательно, существует потребность в композиции и способе, предупреждающем или снижающем раздражение кожи.

Van Scott и др. указывают в многочисленных патентах (напр., Патент США 5 654 340; Патент США 5 677 340; Патент США 5 385 938 и Патент США 5 091 171) косметические композиции, содержащие альфа-гидроксикислоты, которые могут присутствовать в виде лактонов. Упоминаются глюконолактон и глюкаролактон (а. к. а. "лактоны сахарной кислоты"). Упоминаются, однако, также и другие лактоны, не уменьшающие раздражение кожи (см. ниже Пример 1). Van Scott и др. не упоминают о применении каких-либо лактонов для контроля или облегчения раздражения кожи.

Коммерчески доступная линия "Exuviance" включает несколько продуктов с глюконолактоном. Например, в состав Фундаментального Полизащитного Дневного Крема SPF 15 Экзувианс - Чувствительная Формула (Exuviance Fundamental Multiprotective Day Cream SPF 15 - Sensitive Formula) входит глюконолактон. Информационный вкладыш к продукции Экзувианс описывает глюконолактон как полигидроксикислоту и информирует, что полигидроксикислоты являются более мягкими для кожи, чем гидроксикислоты. Один из продуктов, относящихся к Чувствительной Формуле, описывается как "смягчающий тонирующий" состав. Из информационного вкладыша к продукту ясно, что глюконолактон включен в состав в качестве ингредиента против старения, как менее раздражающая альтернатива вместо гидроксикислоты. Продукт включает традиционные смягчающие ингредиенты, например, экстракт алоэ вера, тем самым указывая, что сам глюконолактон включен не в качестве антираздражителя. Во вкладыше не указано применение глюконолактона для ухода за уже раздраженной кожей.

В состав другого продукта Экзувианс - Эссенциального Полизащитного Дневного Крема SPF-15 Экзувианс - входит глюконолактон в сочетании с гликолевой кислотой. И опять в описании к нему не указано применение глюконолактона для уменьшения или контроля раздражения кожного раздражения или раздражения кожи, которое может быть вызвано гликолевой кислотой. Действительно, глюконолактон используется в количестве, которое, по-видимому, недостаточно для облегчения раздражения.

В состав продукции Экзувианс глюконолактон входит в качестве менее раздражающей альтернативы для ингредиента против старения, гидроксикислоты. В продукции Экзувианс глюконолактон не используется в качестве анти-раздражителя, а информационный вкладыш не указывает, что глюконолактон является анти-раздражителем. Напротив, настоящее изобретение, по крайней мере, отчасти, основано на открытии того, что глюконолактон снижает раздражение уже

раздраженной кожи и предотвращает раздражение, которое может быть вызвано нанесением косметического продукта для местного применения.

Более того, существует предубеждение против применения глюконолактона в качестве анти-раздражителя, так как глюконолактон считается специалистами в этой области раздражающим ингредиентом, хотя и менее раздражающим, чем гидроксикислота. См., например, Hahn и др. (Патент США 5 716 625), колонка 2, строки 44-59, в котором глюконолактон причислен к химическим веществам, которые "могут вызывать повышение чувствительности кожи к раздражению, вызванному другими веществами при местном нанесении...". Поэтому кажется удивительным и неожиданным, что глюконолактон действует как анти-раздражающее средство на уже раздраженную кожу и способен снижать раздражение, связанное с применением косметических композиций по уходу за кожей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение включает композиции, содержащие косметический лечебный ингредиент, входящий в группу, состоящую из гидроксикислот и некоторых ретиноидов, и, кроме того, содержащие глюконолактон и/или глюкарولاктон в качестве анти-раздражителя.

Изобретение также представляет способ снижения чувствительности кожи к раздражению (либо вызванному местным нанесением композиции, содержащей ГК или ретиноиды, либо для изначально чувствительной кожи) и/или жжения, причем этот способ включает местное нанесение глюконолактона и/или глюкарولاктона. Таким образом, согласно способу изобретения, глюконолактон и/или глюкарولاктон могут присутствовать вместе с ГК и/или ретиноидами в одной и той же композиции, или глюконолактон и/или глюкарولاктон может быть нанесен из отдельной композиции.

Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает применение глюконолактона и/или глюкарولاктона в композиции для местного применения с целью снижения и/или предотвращения раздражения кожи.

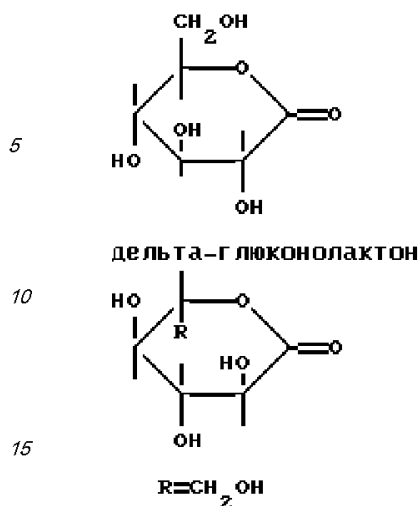
Согласно настоящему изобретению, путем местного нанесения глюконолактона и/или глюкарولاктона раздражение кожи снижается или устраняется. В настоящем изобретении было обнаружено, что не все известные антираздражители облегчают вызванное ГК/ретиноидами раздражение. Более того, было обнаружено, что не все лактоны способны быть анти-раздражителями.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Все количества выражены от веса композиции, если не указано иначе.

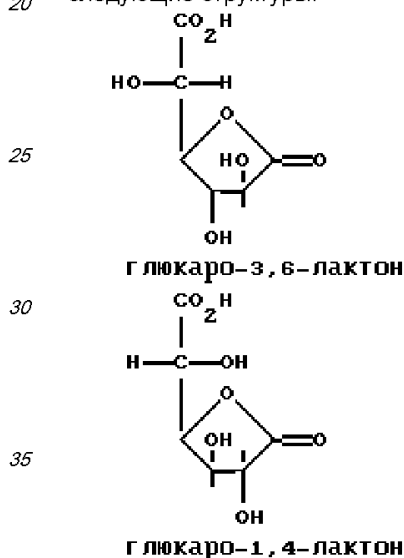
Глюконолактон и/или глюкарولاктон является обязательным ингредиентом композиций, способов и применений изобретения.

Термин "глюконолактон" включает следующие структуры:



ГЛЮКОНО-1,5-ЛАКТОН

Термин "глюкарولاктон" включает следующие структуры:



Глюконолактон и/или глюкарولاктон используются в количестве не менее 3%, предпочтительно не менее 4%, более предпочтительно от 3 до 12%, наиболее предпочтительно от 4 до 12%, наиболее предпочтительно от 4 до 8%.

Способ изобретения и его применение включают использование глюконолактона и/или глюкарولاктона, самих по себе или в сочетании с возможно раздражающим ингредиентом, для уменьшения либо изначального раздражения кожи, либо раздражения, вызванного ингредиентом.

В состав композиций изобретения входят либо гидроксикислота, либо определенный ретиноид (не все ретиноиды являются возможными раздражителями).

Гидроксикислоты усиливают пролиферацию и повышают биосинтез керамидов в кератиноцитах, увеличивают толщину эпидермиса и повышают десквамацию нормальной кожи, что приводит к более гладкой коже, которая выглядит молодой.

Гидроксикислоту можно выбрать из числа альфа-гидроксикислот, бета-гидроксикислот (например, салициловая кислота), других гидроксикарбоновых кислот (например, дигидроксикарбоновая, гидроксидикарбоновая кислота, гидрокситрикарбоновая кислота) и их смесей или комбинаций их стереоизомеров (DL, D

или L).

Предпочтительно, гидроксикислоту выбирают из числа альфа-гидроксикислот, имеющих общую структуру (1):



где М - это Н или насыщенная или ненасыщенная, прямая или разветвленная углеводородная цепь, содержащая от 1 до 27 атомов углерода.

Еще более предпочтительно гидроксикислоту выбирают из числа молочной кислоты, 2-гидроксиоктановой кислоты, гидроксиллауриновой кислоты, гликолевой кислоты и их смесей. Когда существуют стереоизомеры, наиболее предпочтителен L-изомер.

Следует учитывать, что в зависимости от рН композиции гидроксикислота может находиться в форме соли, например, аммониевой или калиевой или натриевой соли.

Несмотря на то, что композиции изобретения могут иметь любой рН в общем диапазоне от 2,5 до 10, композиции изобретения особенно полезны, когда они имеют кислый рН (особенно, если они содержат гидроксикислоту), предпочтительно 3-5 и наиболее предпочтительно рН 3-4, так как такие композиции особенно раздражают.

Ретиноиды усиливают пролиферацию кератиноцитов *in vitro*, увеличивают толщину эпидермиса и повышают синтез коллагена фибробластами кожи. Это приводит к защите от солнечного повреждения и разглаживанию морщинистой кожи. Применяемый здесь термин "ретиноиды" включает ретиноевую кислоту, ретинол, ретиналь и C₂-C₅ ретиниловые эфиры. Термин "ретиноевая кислота" включает 13-цис-ретиноевую кислоту и транс-ретиноевую кислоту.

Термин "ретинол" включает следующие изомеры ретинола: транс-ретинол, 13-цис-ретинол, 11-цис-ретинол, 9-цис-ретинол, 3,4-дидегидроретинол. Предпочтительными изомерами являются транс-ретинол, 13-цис-ретинол, 3,4-дидегидро-ретинол, 9-цис-ретинол. Наиболее предпочтительным является транс-ретинол вследствие его широкой коммерческой доступности.

Ретиниловый эфир является эфиром ретинола. Термин "ретинол" был определен выше. Ретиниловые эфиры, пригодные для применения в настоящем изобретении - это C₂-C₅ эфиры ретинола, предпочтительно C₂ и C₃ эфиры и наиболее предпочтителен C₂ эфир, так как он более общедоступен. Ретиниловые эфиры, включенные в изобретение, также известны как: ретинил-ацетат, ретинил-пропионат, ретинил-бутират и ретинил пентанолат.

Особым преимуществом композиций изобретения является то, что можно использовать большее количество гидроксикислот или ретиноидов, не вызывая раздражения кожи. Предпочтительно количество гидроксикислотного компонента, присутствующего в композиции согласно изобретению, составляет от 0,01 до 20%, более предпочтительно от 2 до 12% и наиболее предпочтительно от 4 до 12% по

весу.

Ретиноид может присутствовать в композициях изобретения в количестве от 33 до 333000 ЕД (IU) на грамм композиции, предпочтительно от 330 до 16500 ЕД (IU), а наиболее предпочтительно от 1650 до 6600 ЕД (IU). Опять же, большее количество ретиноида можно использовать в композициях изобретения, не вызывая раздражения кожи, вследствие присутствия глюконолактона или глюкаролактона.

В состав наиболее предпочтительных композиций изобретения, содержащих антираздражитель глюконолактон и/или глюкаролактон, входят ретинол и/или гликолевая кислота и/или молочная кислота, потому что, как оказалось, эти ингредиенты вызывают раздражение, но они, как было найдено, дают особенно целебные эффекты в косметике.

Композиции и способы, согласно изобретению, также включают косметически приемлемый носитель, действующий в качестве растворителя, диспергирующего средства или переносчика активных ингредиентов в композиции, тем самым облегчая их распределение, когда композицию наносят на кожу.

Другие носители, помимо воды, могут включать жидкие или твердые смягчающие вещества, растворители, увлажнители, сгустители и порошки. Особенно предпочтительным неводным носителем является полидиметилсилоксан и/или полидиметилфенилсилоксан. Силиконы по этому изобретению могут быть такими, у которых вязкость колеблется примерно от 10 до 10000000 сантистоксов при 25°C. Особенно желательны смеси силиконов, имеющих низкую и высокую вязкость. Эти силиконы можно получить от General Electric Company под торговой маркой Vicasil SE и SF и от Dow Corning Company серии 200 и 550. Количество силикона, которое можно применять в композициях этого изобретения, колеблется примерно от 5 до 95%, предпочтительно от 25 до 90% от веса композиции. Количество носителя может колебаться примерно от 2 до 99 вес.%, предпочтительно примерно от 50 до 99% и наиболее предпочтительно примерно от 80 до 99% от общего веса композиции.

Согласно настоящему изобретению, носитель предпочтительно содержит не менее 60 вес.% воды от веса носителя. Композиции изобретения предпочтительно являются эмульсиями масло-в-воде, чтобы улучшить доставку гидроксикислот в кожу (смотри Sah A., "An in vitro study of the effect of formulation variables and product structure on the delivery of alpha-hydroxy acid (Lactic acid) to skin", MS Thesis, Department of Pharmaceutical Sciences of the College of Pharmacy, University of Cincinnati, OH, July 1996). Такое улучшение доставки часто сопровождается повышением раздражения/ожога, что делает применение глюконолактона или глюкаролактона особенно важным. В предпочтительных эмульсиях масло-в-воде, согласно настоящему изобретению, вода составляет не менее 50 вес.% эмульсии, наиболее предпочтительно от 50 до 70 вес.% от веса композиции.

Необязательные материалы по уходу за

кожей и косметические добавки

Различные типы активных ингредиентов могут присутствовать в косметических композициях настоящего изобретения. Активные ингредиенты определяются как средства по уходу за кожей, исключая смягчающие вещества и исключая ингредиенты, которые просто улучшают физические свойства композиции. Хотя они не ограничиваются этой категорией, общие примеры включают соединения против морщин, солнцезащитные средства и средства для загара.

Солнцезащитные средства включают те материалы, которые обычно применяются для задержания ультрафиолетового света. В качестве иллюстрации служат такие соединения, как двуокись титана, производные ПАВА, циннамат и салицилат. Например, можно применять октилметоксициннамат и 2-гидрокси-4-метоксибензофенон (известный так же как оксibenзон). Октилметоксициннамат и 2-гидрокси-4-метоксибензофенон можно получить коммерчески под торговой маркой Parsol MCX и Benzophenone-3, соответственно. Точное количество солнцезащитного средства, применяемого в эмульсиях, может варьировать в зависимости от желательной степени защиты от солнечного УФ излучения.

Другая категория функциональных ингредиентов в составе косметических композиций настоящего изобретения - это сгустители. Сгуститель обычно присутствует в количестве примерно от 0,1 до 20% по весу, предпочтительно примерно от 0,5 до 10% от веса композиции. Примерами таких сгустителей являются материалы из поперечно-сшитого полиакрилата, доступные под маркой Carbopol от B. F. Goodrich Company. Могут применяться такие смолы, как ксантан, каррагенан, желатин, карайя, пектин и смола рожкового дерева. В некоторых случаях функцию сгустителя может выполнять материал, который также служит в качестве силикона или смягчителя. Например, силиконовые смолы с вязкостью более 10 сантистоксов и эфиры, такие как стеарат глицерина, обладают двойным действием.

В косметические композиции по изобретению можно вводить порошки. Эти порошки включают мел, тальк, фуллерову землю, каолин, крахмал, бентонитовые глины, химически модифицированный алюмосиликат магния, органически модифицированные монтмориллонитовые глины, гидратированный силикат алюминия, дымчатый кремнезем, крахмал модифицированный октинилсукцинатом алюминия и их смеси.

Другие вспомогательные второстепенные компоненты также можно включать в косметические композиции. Эти ингредиенты могут включать красители, глушители и отдушки. Количество таких компонентов может колебаться от 0,001 до 20% от веса композиции.

Применение композиции

Композиция по изобретению предназначена, главным образом, в качестве препарата для местного нанесения на кожу человека, особенно в качестве средства для восстановления и

разглаживания кожи и предупреждения или снижения морщинистости, старения или фотоповреждения кожи.

При применении небольшое количество композиции, например, от 1 до 100 мл, наносят на открытые участки кожи из соответствующего сосуда или аппликатора и, при необходимости, затем размазывают или втирают в кожу с помощью руки или пальцев или соответствующего приспособления.

Согласно настоящему способу изобретения, раздражение кожи, либо изначальное, либо вызванное активным ингредиентом, подавляется или устраняется путем местного нанесения глюконолактона или глюкарولاктона. Глюконолактон или глюкарولاктон может присутствовать вместе с активным ингредиентом или их можно наносить на кожу отдельно от него.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие конкретные примеры иллюстрируют изобретение, однако оно не ограничивается ими.

Пример 1

Противовоспалительную способность тестируемых соединений оценивали по способности этого соединения ингибировать ИЛ-1 α -индуцированный ПГЕ2. ИЛ-1 α и ПГЕ2 являются хорошо известными медиаторами воспаления кожи. См. Greaves et al. , "Prostaglandins, leukotrienes, phospholipase, platelet activating factor and cytokines: an integrated approach to inflammation of human skin", Arch. Dermatol. Res. (1988) 280 [Supp]: S33-S41.

Неонатальные фибробласты кожи человека (после 5-9 пассажей) засеивали при плотности 7500 клеток на ячейку в плашки для тканевой культуры на 96 ячеек (Corning-Costar, Corning, NY). В качестве среды использовали модифицированную по Дульбекко среду Игла (DMEM) с высоким содержанием глюкозы (Gibco/Life Technologies, Gaithersburg, MD) с добавлением 2 mM L-глутамина, 10% телячьей сыворотки и растворов антибиотиков и противогрибковых средств (все также от Life Technologies). Через 48 часов каждую ячейку промывали дважды 200 мкл DMEM без сыворотки и клеткам давали 200 мкл DMEM + L-глутамина, содержащего 1 нг/мл ИЛ-1 α и/или активный ингредиент. Через 6 часов жизнеспособность клеток исследовали количественно под микроскопом, а среду собирали и замораживали до анализа. Каждую обработку проводили в 4 повторях.

Ферментный иммуноанализ проводили с помощью коммерческого набора на ПГЕ2 (Amersham, Buckinghamshire, England). Группу ячеек микроплашки предварительно покрывали специфичным к ПГЕ2 антителом. Анализ основан на конкуренции между немеченным ПГЕ2 (стандарт или образец) и фиксированным количеством меченного пероксидазой ПГЕ2 за ограниченное количество связанного с ячейкой специфичного к ПГЕ2 антитела. Стандарты, содержащие 0, 1, 2, 4, 8, 16 и 32 пг/ячейку или 50 мл среды на ячейку, наносили в 50 мкл/ячейку 0,1 M фосфатного буфера pH 7,5 и оставляли на 3 часа при 4 °C. Под конец инкубации добавляли по 50 мкл/ячейку

конъюгированного с пероксидазой хрена ПГЕ2 во все ячейки и плашку инкубировали 1 час при 4°C. Плашки промывали 4 раза по 300 мкл/ячейку 0,01 М раствором фосфатного буфера pH 7,5, содержащего 0,5% Твин 20. Добавляли по 150 мкл/ячейку субстрата из 3,3',5,5'-тетраметилбензидина/ перекиси водорода в 20% диметилформамиде и плашку инкубировали ровно 30 минут при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл/ячейку 1 М серной кислоты. Использовали спектрофотометр для микроплашек Dynatech MR 7000 (Dynatech, Chantilly, VA) для количественного определения окраски, измеряя поглощение при 450 нм. Строили стандартную кривую и количество ПГЕ2 в образцах экстраполировали из этой кривой.

Противовоспалительную способность тестируемых соединений оценивали по способности соединения ингибировать ИЛ-1 α -индуцированный ПГЕ2 и выражали как соотношение (А/В) ПГЕ2, образованного клетками, получавшими тестируемое соединение + ИЛ-1 α (А) к ПГЕ2, образованному клетками, обработанными одним ИЛ-1 α (В). Статистическую значимость определяли с помощью t-теста Стьюдента. Соединения, перечисленные в таблицах 1 и 2, испытывали с помощью метода ПГЕ2 in vitro. Значение А/В менее 1 означает, что тестируемое соединение ингибировало образование ПГЕ2, вызванное ИЛ-1 α , и обладало противовоспалительной способностью, при условии статистической значимости.

Как можно видеть из результатов таблицы 1, глюкозо-1,4-лактон, глюкаро-3,6-лактон, дельта-глюконолактон и глюконо-1,5-лактон значительно снижали ИЛ-1 α -индуцированное образование ПГЕ2 in vitro.

Как можно видеть из результатов таблицы 2, не все лактоновые соединения были способны значительно снижать ИЛ-1 α -индуцированное образование ПГЕ2 in vitro.

Пример 2

Метод тестирования раздражения

Тест на воздействие 4 полосок. Его целью было сравнение степени раздражения, вызванного различными тестируемыми материалами после повторного нанесения в виде полосок. Тестируемые материалы приводили в контакт с кожей в закрытых условиях. Наружная поверхность предплечья участника испытания служила в качестве участка нанесения. Использовали повязку типа бинта (Scanpor tape) для закрепления полосок (25 мм Hill Top Chamber, снабженная диском диаметром 18 мм из Webrill padding) на месте. Использовали оба предплечья участника испытания. Полоски наносили в сбалансированном случайном порядке.

Полоски наносили в 9:00 утра в понедельник и снимали в 9:00 утра во вторник (24-часовая обработка). Новый набор полосок наносили в 3:00 дня во вторник и снимали в 9:00 утра в среду (18-часовая обработка). Третий набор полосок наносили в 3:00 дня в среду и снимали в 9:00 утра в четверг (18-часовая обработка). Последний набор полосок наносили в 3:00 дня в четверг и снимали в 9:00 утра в пятницу (18-часовая обработка).

Каждый раз, когда снимали полоски, эти места промывали теплой водой и вытирали досуха. Тестируемые участки затем отмечали хирургической ручкой для пометок на коже, чтобы обозначить их для оценки и последующего нанесения полосок. Тестируемые участки оценивали в 3:00 дня во вторник, среду, четверг и пятницу, перед нанесением новых полосок.

Ожидались такие виды раздражения кожи, как умеренное покраснение, сухость и/или зуд тестируемого участка. Возможно опухание тестируемых участков. Если какой-нибудь тестируемый участок проявлял умеренное покраснение или опухание при их оценке, на этот тестируемый участок полоски повторно не наносили.

Тестируемые участки на каждой руке оценивали визуально по баллам 2 обученных работника при одинаковом освещении. Тестируемым участкам присваивали баллы в порядке тяжести. Тот работник, который оценивал реакцию во время первой оценки, продолжал оценивать эти участки каждый день на протяжении испытания.

При оценке реакции участку с наиболее сильной реакцией присваивался самый низкий балл. Участку со следующей по тяжести реакцией присваивался следующий по степени балл и т.д. Форсированная оценка не применялась. Если два или более участка не проявляли реакции или их реакции были одинаковыми (нет различия между участками), им присваивали средний из этих баллов. Если участок более не обрабатывали из-за степени раздражения, за участком сохраняли тот балл, который он получил в момент прекращения обработки.

Статистический анализ

Результаты оценки по воздействию полосок сравнивали статистически методами непараметрической статистики. Тестируемые материалы, содержащие антираздражители, сравнивали с соответствующим контролем, содержащим только гидроксикислоту и/или ретиноид, с помощью Friedman s Rank Sum по каждой точке оценки, причем участник испытания засчитывался как блок (то есть каждый участник тестировался по каждому виду обработки). Значение $p < 0,10$ считали статистически значимым.

Композиции, содержащие ингредиенты, указанные в таблицах 4, 5 и 6, тестировали с помощью метода тестирования раздражения. 17 испытуемых тестировали для таблицы 4, 19 - для таблицы 5 и 20 - для таблицы 6. Полученные результаты суммированы в таблице 3. Чем более высокая сумма баллов, тем меньшее раздражение.

Дополнительные ингредиенты в нижеприведенных примерах добавляли вместо воды. pH доводили гидроокисью аммония или соляной кислотой. Гликолевая кислота содержала 70% активного вещества при получении.

Как можно видеть из результатов таблицы 4, 4%-ный глюконолактон (композиция 3) значительно снижал раздражение, вызванное композицией 2 (содержащей 8% гликолевой кислоты), тогда как включение 1 или 2% глюконолактона (композиции 4 и 5 в таблицах 5 и 6) не оказывало значительного влияния на раздражение, вызванное 8% гликолевой кислотой.

Пример 3

Композиции, содержащие ингредиенты, указанные в таблице 7, тестировали с помощью метода тестирования раздражения. Протестировали 20 испытуемых. Полученные результаты суммированы в таблице 7. Чем более высокая сумма баллов, тем меньше раздражение.

Как можно видеть из результатов таблицы 7, глюконолактон (композиция 6) значительно уменьшал раздражение, вызванное основной формулой, не содержащей гликолевой кислоты. Этот пример показывает, что способ изобретения оказывается полезным для снижения раздражения кожи даже в отсутствие потенциально раздражающей гидроксикислоты или ретиноида.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 4

Композиции 1, 5 и 11-14, содержащие ингредиенты, указанные в таблице 8, испытывали с помощью метода тестирования раздражения, описанного в примере 2. Тестировали 17 испытуемых. Полученные результаты суммированы в таблице 8. Чем ниже сумма баллов, тем сильнее раздражение.

Как можно видеть из результатов таблицы 8, ни один из известных протестированных антираздражителей не обладал значительной способностью снижать раздражение, вызванное композицией 5 (содержащей 8% гликолевой кислоты и 0,075% ретинола).

Примеры 5-11 иллюстрируют композиции для местного нанесения согласно настоящему изобретению. Композиции могут быть получены общепринятым способом. Они пригодны для косметического применения. В частности, композиции пригодны для нанесения на морщинистую, огрубевшую, сухую, шелушащуюся, постаревшую и/или УФ-поврежденную кожу для улучшения внешнего вида и ощущения кожи, а также для нанесения на здоровую кожу для предотвращения или замедления ее ухудшения.

Пример 5

Типичная эмульсия масло-в-воде согласно изобретению имеет следующий состав, вес. %:

Химическое название
пропиленгликоль - 1
глицерин - 1
гидроксиэтилцеллюлоза - 0,5
алюмосиликат магния - 0,5
имидазолидинилмочевина - 0,5
ЭДТА, тетранатриевая соль - 0,05
петролатум - 2
изопропилпальмитат - 5
диметикон - 0,5
холестерин - 0,5
цетиловый спирт - 0,5
изостеариновая кислота - 3
ретинилпальмитат - 0,1
ПЭГ-40 стеарат - 1
ПЭГ-100 стеарат - 1
сорбитанстеарат - 1
дельта-глюконолактон - 4
гликолевая кислота - 7
гидроокись аммония - До pH 4,0
вода дистиллированная - До 100%

Пример 6

Другая типичная эмульсия масло-в-воде согласно изобретению имеет следующий состав, вес. %:

Химическое название
пропиленгликоль - 1
гидроксиэтилцеллюлоза - 0,5

алюмосиликат магния - 0,5
имидазолидинилмочевина - 0,2
петролатум - 2
изопропилпальмитат - 5
диметикон - 0,5
холестерин - 0,5
стеариновая кислота - 3
изостеариновая кислота - 1,5
глицеролстеарат - 1,5
ПЭГ-40 стеарат - 1

ПЭГ-100 стеарат - 1
сорбитанстеарат - 1
цетиловый спирт - 0,5
глюкаро-3,6-лактон - 5
гликолевая кислота - 10
гидроокись аммония - До pH 3,8
вода дистиллированная - До 100%

Пример 7

Типичная дисперсия вода-в-масле согласно изобретению имеет следующий состав, вес. %:

Химическое название
изостеарилнеопентаноат - 20
ПЭГ-8 каприловый/каприловые глицериды

- 6

цетилоктаноат - 17
полиглицерил-6 диолеат - 15
циклометикон - 20
глицерилизостеарат - 0,5
изостеариновая кислота - 0,5
церамид Ш - 0,1
ППГ-5-цетет-20 (ppg-5-cetheth-20) - 3
L-молочная кислота/лактат калия - 6
гидроксикаприловая кислота - 0,1
вода дистиллированная - 1,3
глюкаро-1,4-лактон - 10

Пример 8

Приготовлена следующая эмульсия масло-в-воде согласно изобретению, вес. %:

Химическое название
глицерин - 1
ЭДТА, тетранатриевая соль - 0,1
цетиловый спирт - 1
стеариловый спирт - 1
минеральное масло - 5
диметикон - 1
циклометикон - 0,5
диметиконол - 0,2
поликватерниум-37 - 2
стеарет-21 (steareth-21) - 1
стеарет-2 (steareth-2) - 0,5
салициловая кислота - 2
дельта-глюконолактон - 4
триэтаноламин до pH - 3,0
вода дистиллированная - До 100%

Пример 9

Приготовлена следующая эмульсия масло-в-воде согласно изобретению, вес. %:

Химическое название
ксантановая смола - 0,2
ЭДТА, двунатриевая соль - 0,1
РСА натрия - 0,5
диазодинил мочевины - 0,3
двуокись титана - 1
стеариновая кислота - 3
циклометикон - 0,3
цетиловый спирт - 0,5
глицерилстеарат - 0,5
ПЭГ-100 стеарат - 0,5
стеарет-2 (steareth-2) - 0,2
лецитин - 0,5
токоферол - 0,2
октилметоксициннамат - 6
глюконо-1,5-лактон - 5
гликолевая кислота - 3

яблочная кислота - 2
 молочная кислота - 2
 экстракт зеленого чая - 1
 триэтаноламин - До pH 3,8
 вода дистиллированная - До 100%
 Пример 10
 Приготовлена следующая эмульсия
 масло-в-воде согласно изобретению, вес. %:
 Химическое название
 транс-ретиноевая кислота - 0,05
 легкое минеральное масло - 10
 стеарокситриметилсилан и стеариловый спирт - 5
 диметикон - 2
 стеарил стеарат - 10
 кватерниум-15 - 3
 ПЭГ-22 додецилгликолевый сополимер - 1
 глюкозо-3,6-лактон - 3
 сорбитол - 0,5
 метилпарабен - 0,2
 ЭДТА, двунатриевая соль - 0,1
 бутилированный гидрокситолуол - 0,1
 вода дистиллированная - До 100%
 Пример 11
 Приготовлена следующая эмульсия
 масло-в-воде согласно изобретению, вес. %:
 Химическое название
 сквалан - 20
 масло макадамии - 5
 пентаэритритолтетраоктаноат - 15
 петролатум - 5
 глицерилстеарат - 3
 токоферолацетат - 0,5
 бутилированный гидрокситолуол - 0,05
 метилпарабен - 0,15
 пропилпарабен - 0,15
 ретинол - 0,1
 глюкозо-1,4-лактон - 5
 цитрат натрия - 1
 аскорбиновая кислота - 1
 бутиленгликоль - 2

глицерин - 2
 бентоновая глина - 0,2
 ЭДТА, двунатриевая соль - 0,05
 вода дистиллированная - До 100%

Формула изобретения:

- 5 1. Косметическая композиция для ухода за кожей, включающая: (i) косметический целебный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из ретинола, ретиноевой кислоты, ретиналя, С₂-С₅-ретинового эфира и их смесей; (ii) глюконолактон и/или глюкаролактон в количестве примерно от 3 до 12% от веса композиции и (iii) косметически приемлемый носитель.
- 10 2. Композиция по п. 1, представляющая собой эмульсию масло-в-воде.
- 15 3. Композиция по п. 1 или 2, pH которой находится в диапазоне от 3 до 5.
- 20 4. Косметическая эмульсия масло-в-воде по уходу за кожей, содержащая (i) гидроксикислоту, выбранную из альфа-гидроксикислот, имеющих общую структуру (1)

$$MCH(OH)COOH \quad (1),$$
 где М представляет собой водород или насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 27 атомов углерода, в количестве от 0,01 до 20% от веса композиции; (ii) глюконолактон и/или глюкаролактон в количестве от 3 до 12% от веса композиции и (iii) косметически приемлемый носитель.
- 25 5. Косметическая эмульсия масло-в-воде для ухода за кожей по п. 4, в которой гидроксикислота находится в количестве от 2 до 12% от веса композиции.
- 30 6. Косметическая эмульсия масло-в-воде для ухода за кожей по п. 4 или 5, pH которой находится в диапазоне от 3 до 5.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

Обработка	Концентрация	A/B	Значение p (A против B)
глюкаро-1,4-лактон	0,5 мм	0,6 ^a	0,020
глюкаро-1,4-лактон	5 мм	1,1	0,74
глюкаро-3,6-лактон	0,5 мм	0,6 ^a	0,026
глюкаро-3,6-лактон	5 мм	0,9	0,71
d-глюконолактон	0,5 мм	1,0	0,84
d-глюконолактон	5 мм	0,5 ^a	0,0026
d-глюконо-1,5-лактон	0,5 мм	0,5 ^a	0,0026
d-глюконо-1,5-лактон	5 мм	0,6 ^a	0,0011

^a: значительное снижение образования ПГЕ2.

Обработка	Концентрация	A/B	Значение p (A против B)
галактоновая кислота	0,5	1,1	0,40
галактоновая кислота	0,05	0,8	0,45
D-галактонолактон	5	2,1	0,041
D-галактонолактон	0,5	1,6	0,12
L-галактонолактон	5	2,3	0,027
L-галактонолактон	0,5	2,4	0,021
глюконовая кислота	0,05 мм	0,9	0,94
глюконовая кислота	0,5 мм	1,8	0,14
глюконовая кислота	0,5	0,8	0,51
глюконовая кислота	5 мм	0,9	0,77
глюкуроновая кислота	0,5	1,0	0,79
глюкуроновая кислота	0,05	1,4	0,17
глюкуронолактон	0,5	1,7	0,071
глюкуронолактон	0,05	1,8	0,075
D-гулонолактон	0,5	0,9	0,71
D-гулонолактон	0,05	0,7	0,057
L-гулонолактон	0,5	1,4	0,094
L-гулонолактон	0,05	1,1	0,59
рибоновая кислота	5	3,0	0,0064
рибоновая кислота	0,5	2,6	0,011
рибонолактон	5	2,5	0,025
рибонолактон	0,5	2,6	0,011

СОСТАВ ОСНОВНОЙ ЭМУЛЬСИИ

Таблица 3

ПОЛНОЕ ХИМИЧЕСКОЕ ИЛИ НАЗВАНИЕ ПО СФТА	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ И % АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА	ВЕС%
вода дистиллированная		46,54
ЭДТА, двунариевая соль	Секвестерен Na2 (Sequesterene Na2)	0,05
алюмосиликат магния	Вигум Ультра (Veegum Ultra)	0,6
метилпарабен	Метилпарабен (Metyl Paraben)	0,15
симетикон	Противопенная Эмульсия DC (DC Antifoam Emulsion)	0,01
бутиленгликоль-1,3	Бутиленгликоль 1,3 (Butylene Glycol 1,3)	3,0
гидроксиэтилцеллюлоза	Натрозоль 250HHR (Natrosol 250HHR)	0,5
глицерин, USP	Глицерин USP (Glycerine USP)	2,0
ксантановая смола	Кельтрол 1000 (Keltrol 1000)	0,2
триэтаноламин	Триэтаноламин 99%	1,2
стеариновая кислота	Пристерен 4911 (Pristerene 4911)	3,0
пропилпарабен NF	Пропилпарабен NF (Propylparaben NF)	0,1
глицерил гидро-стеарат	Натурехем GMHS (Naturechem GMHS)	1,5
стеариловый спирт	Ланетт 18DEO (Lanette 18DEO)	1,5
изостеарил-пальмитат	Протакхем ISP (Protachem ISP)	6,0
C12-15 алкоголь октаноат	Хетестер FAO (Hetexter FAO)	3,0
диметикон	Силиконовая Жидкость 200 (50 cts) (Silicone Fluid 200 (50 cts))	1,0
холестерин NF	Холестерин (Cholesterol NF)	0,5
сорбитанстеарат	Сорбитан Стеарат (Sorbitan Stearate)	1,0
бутилированный гидрокситолуол	Эмбанокс BHT (Embanox BHT)	0,05
токоферил-ацетат	Витамин Е Ацетат (Vitamin E Acetate)	0,1
ПЭГ-100 стеарат	MYRJ 59	2,0
стеароил-лактилат натрия	Патионовый SSL (Pationic SSL)	0,5
ретирил-пальмитат	Вит.А Пальмитат 84% (Vitamin A Palmitate 84%)	0,06
гидроксикаприловая кислота	Гидроксикаприловая кислота (Hydroxy caprylic acid)	0,1
вода дистиллированная		до 99,80
альфа-бисаболол	Альфа-бисаболол (Alpha-bisabolol)	0,2
pH		7-8

Результаты тестирования раздражения

Таблица 4

КОМПОЗИЦИЯ	ИНГРЕДИЕНТЫ	СТЕПЕНЬ РАЗДРАЖЕНИЯ (на 4-й день)
1	Основная формула	58,5
2	Основная формула + 8% гликолевой кислоты, pH 3,8	52,5
3	Композиция №2 + 4% глюконолактона, pH 3,8	71,0 ^a

^a: вызывает значительно меньшее раздражение, чем композиция 2.

Результаты тестирования раздражения

Таблица 5

КОМПОЗИЦИЯ	ИНГРЕДИЕНТЫ	СТЕПЕНЬ РАЗДРАЖЕНИЯ (на 4-й день)
1	Основная формула	81,0
2	Основная формула + 8% гликолевой кислоты, pH 3,8	66,5
4	Композиция №2 + 1% глюконолактона, pH 3,8	72,0 ^b

^b: не вызывает значительного уменьшения раздражения по сравнению с композицией 2.

Результаты тестирования раздражения

Таблица 6

КОМПОЗИЦИЯ	ИНГРЕДИЕНТЫ	СТЕПЕНЬ РАЗДРАЖЕНИЯ (на 4-й день)
1	Основная формула	79,5
2	Основная формула + 8% гликолевой кислоты, pH 3,8	72,0
5	Композиция №2 + 2% глюконолактона, pH 3,8	74,0 ^b

^b: не вызывает значительного уменьшения раздражения по сравнению с композицией 2.

Результаты тестирования раздражения

Таблица 7

КОМПОЗИЦИЯ	ИНГРЕДИЕНТЫ	СТЕПЕНЬ РАЗДРАЖЕНИЯ (на 4-й день)
1	Основная формула	68,5 ^a
2	Основная формула (композиция №1) + 8% гликолевой кислоты, pH 3,8	57
6	Основная формула (композиция №1) + 8% глюконолактона	100,5 ^b

^a: вызывает значительно меньшее раздражение, чем композиция 2 (на 2-й день)

^b: вызывает значительно меньшее раздражение, чем композиция 1 и 2.

КОМПОЗИЦИЯ	ИНГРЕДИЕНТЫ	Сумма баллов (на 4-й день)
1	Основная формула	74,5 ^a
7	Основная формула + 8% гликолевой кислоты + 0,075% ретинола	61,5
8	Композиция №7 + 1% зеленого чая	51,0
9	Композиция №7 + 0,1% K2 глициретиновая кислота	54,5
10	Композиция №7 + 3% Quench T*	58,5
11	Композиция №7 + 3% форполимера полиола –2**	57,0

^a вызывает статистически меньшее раздражение, чем композиция №7.

* Анти-раздражитель от Centerchem (содержит воду, бутиленгликоль, экстракт орешков кола, экстракт гуараны и экстракт матэ).

** Анти-раздражитель от Penedrem, Inc. (наименование по CFTA: PPG-12/SMDI).