

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043647**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.08

(51) Int. Cl. *A61K 8/368* (2006.01)
A61Q 19/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
202091390

(22) Дата подачи заявки
2018.11.02

(54) СПОСОБ ПОТЕМНЕНИЯ КОЖИ(31) **17205634.3**(32) **2017.12.06**(33) **EP**(43) **2020.09.04**(86) **PCT/EP2018/079973**(87) **WO 2019/110212 2019.06.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЮНИЛЕВЕР ГЛОБАЛ АЙПИ
ЛИМИТЕД (GB)**

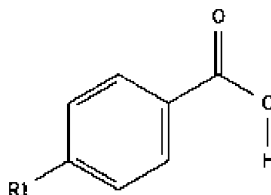
(72) Изобретатель:
**Тхиммаиах Шриниваса (IN), Стотт
Иэн Питер (GB)**

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

(56) **WO-A1-9617589****US-A-4683244****WO-A2-2004062607****WO-A1-9956740**

HUANG X.H. ET AL. "Inhibition of the activity of mushroom tyrosinase by alkylbenzoic acids", FOOD CHEMISTRY, ELSEVIER LTD, NL, vol. 94, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 1-6, XP025129660, ISSN: 0308-8146, DOI:10.1016/J.FOODCHEM.2004.09.008, [retrieved on 2006-01-01], the whole document

(57) Изобретение относится к композиции и способу потемнения кожи человека. Способ потемнения кожи включает стадию нанесения на поверхность кожи композиции, включающей (i) соединение формулы 1



где R1 представляет собой R2 или OR2; где R2 представляет собой C₇-C₁₂-алкильную группу, и (ii) косметически приемлемый носитель. Соединение формулы 1 выбирают из 4-гептилбензойной кислоты, 4-гептилоксибензойной кислоты, 4-октилоксибензойной кислоты, 4-нонилоксибензойной кислоты, 4-ундецилоксибензойной кислоты или 4-децилоксибензойной кислоты. Косметически приемлемый носитель выбирают из безводной основы, геля, лосьона, крема или эмульсии. Композиция включает 0,01-10% соединения формулы 1 от массы композиции.

B1**043647****043647****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к композиции и способу для потемнения кожи человека.

Предпосылки создания изобретения

Большинство людей беспокоятся о некоторых свойствах своей кожи. Например, потребители с возрастными пятнами или веснушками часто хотят, чтобы пигментные пятна были менее выражены. Некоторые другие люди могут быть озабочены потемнением кожи, вызванным воздействием солнечного света или, в альтернативном случае, могут желать осветлить естественный цвет своей кожи. Эти желания потребителей ведут к разработке продуктов, которые снижают или задерживают продуцирование меланина в меланоцитах (т.е. снижают меланогенез).

С другой стороны, есть люди, которые хотят иметь кожу более темного тона или загорелого вида.

Меланоциты переносят меланин в кератиноциты, которые находятся вблизи от них, где меланин служит для защиты клеточной ДНК от повреждений, вызываемых УФ, в силу его способности поглощать УФ-излучение. Когда кожа подвергается воздействию УФ-света, синтез меланина усиливается, а также усиливается перенос меланина в кератиноциты. Это приводит к видимому потемнению цвета кожи, которое известно как загар. Загар из-за чрезмерного воздействия УФ-излучения - известное явление. Однако также известно, что чрезмерное воздействие УФ-излучения приводит к ускоренному старению, которое может привести к увеличению частоты возникновения рака кожи.

Меланин представляет собой черный пигмент, присутствующий в наших волосах и коже. Он синтезируется меланосомами из тирозина. Меланосомы представляют собой органеллы, обнаруживаемые в меланоцитах - типе клеток, присутствующем в дермо-эпидермальном соединении. На тирозин воздействует фермент тирозиназа, что является ключевой стадией в меланогенезе.

В меланосомах меланин синтезируется из мономеров и переносится в соседние клетки, называемые кератиноцитами. Кератиноциты делятся и дифференцируются и таким образом переносят меланосому к поверхности кожи. Тон или оттенок цвета нашей кожи зависит от числа и размера меланоцитов, содержания меланина и скорости образования и миграции/переноса меланосом в кератиноциты.

Случаи заболевания меланомой у представителей европеоидной расы в большей степени являются результатом отсутствия меланина в их коже. УФ легко проникает в кожу и вызывает клеточные изменения и приводит к раку кожи. Для того, чтобы этого избежать, люди используют различные средства для получения загара, такие как химические вещества, или регулируют воздействие УФ. Такие химические вещества могут быть агрессивными, и они могут оказывать действие путем осаждения на коже с последующим превращением с приобретением меланин-подобного цвета. Они имеют недостаток, связанный с их тенденцией смываться при контакте с водой. В действительности, некоторые из таких химических веществ становятся скорее желтыми, чем коричневыми, и некоторые из них приводят к неприятным ощущениям. Регулируемое воздействие УФ также может быть проблематичным, поскольку затруднительно рассчитать нужную дозу, которая варьируется от индивидуума к индивидууму.

Таким образом, существует потребность в решении, способном естественным образом увеличивать количество меланина в коже. Авторы настоящего изобретения решили эту проблему, обнаружив молекулы, которые индуцируют меланин естественным образом, т.е. через стимулирование механизма синтеза меланина для синтеза большего количества меланина. Этот дополнительно синтезированный меланин может защищать кожу путем поглощения УФ-излучения.

Существуют некоторые активные вещества, которые известны и используются для воздействия на пигментацию кожи даже без воздействия УФ-лучей или солнечных лучей. Такие активные вещества известны как средства для загара без солнца. Одним из таких средств для загара без солнца, которое широко используется на практике, является дигидроксиацетон. Однако с ДНА связаны некоторые негативные ассоциации в сознании потребителя, и, таким образом, существует необходимость в разработке новых и потенциально более безопасных активных веществ, которые, при этом, были бы высокоэффективными. В связи с этим, авторы настоящего изобретения провели обширные эксперименты со многими активными веществами, используемыми в настоящее время в продуктах для ухода за кожей для различных целей, и обнаружили весьма специфические производные бензойной кислоты, которые действуют как агенты, вызывающие потемнение кожи.

Huang X.-H. et al., Inhibition of the activity of mushroom tyrosinase by alkylbenzoic acids. Food Chem., 94 (2006), стр. 1-6. В этой статье некоторые производные бензойной кислоты упоминаются как ингибиторы тирозиназы грибов для осветления кожи, благоприятного действия против побурения фруктов, овощей и других замороженных пищевых продуктов. Это прямо противоположно тому, что было обнаружено в настоящем изобретении, где была использована более очевидная методология, включающая использование человеческих первичных меланоцитов, и где был сделан вывод, что некоторые весьма конкретные (C₇-C₁₂)алкил- и алкилоксибензойные кислоты демонстрируют эффект потемнения кожи.

В WO 9617589 (Као) раскрывается способ стимулирования синтеза коллагена и разглаживания или удаления морщин, который включает введение эффективного количества производного бензойной кислоты или его соли, и применение этого соединения в средствах для стимулирования синтеза коллагена и разглаживания или удаления морщин. Это соединение стимулирует синтез коллагена в дермальных фибробластах человека и, следовательно, разглаживает или удаляет морщины, вызванные старением и/или

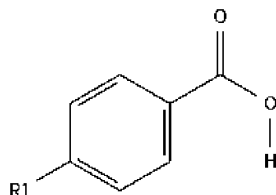
фотостарением. В этой патентной публикации нет указания на то, что эти активные вещества могут вызывать потемнение кожи.

Таким образом, предметом настоящего изобретения является композиция для потемнения кожи, активность которой обеспечивается применением широко используемых и безопасных активных веществ.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу потемнения кожи, включающему стадию нанесения композиции, включающей

(i) соединение формулы 1



где R1 представляет собой R2 или OR2;

где R2 представляет собой C₇-C₁₂-алкильную группу; и

(ii) косметически приемлемый носитель.

Предпочтительно соединение формулы 1 выбирают из 4-гептилбензойной кислоты, 4-гептилоксибензойной кислоты, 4-октилоксибензойной кислоты, 4-нонилоксибензойной кислоты, 4-ундецилоксибензойной кислоты или 4-децилоксибензойной кислоты.

Композиция включает 0,01-10% соединения формулы 1 от массы композиции, которое индуцирует клеточный синтез меланина в пределах от 110 до 150% от такового синтеза в контрольном образце.

Косметически приемлемый носитель выбирают из безводной основы, геля, лосьона, крема или эмульсии.

Указанный способ не является терапевтическим по своей природе.

Согласно другому аспекту раскрывается применение композиции согласно приведенному выше описанию для потемнения кожи.

Подробное описание изобретения

Эти и другие аспекты, признаки и преимущества станут очевидны специалистам в данной области техники после прочтения следующего далее подробного описания и прилагаемой формулы изобретения. Во избежание сомнений, любой признак одного аспекта настоящего изобретения может также использоваться в любом другом аспекте изобретения. Слово "включающий" предназначено для обозначения "содержащий", но необязательно "состоящий из" или "составленный из". Иными словами, перечисленные стадии или опции необязательно являются исчерпывающими. Отмечается, что примеры, приведенные в описании ниже, предназначены для пояснения изобретения и не предназначены для ограничения изобретения этими примерами как таковыми. Аналогичным образом, все проценты являются процентами мас./мас., если не указано иное. За исключением рабочих примеров и сравнительных примеров, или случаев, где ясно указано иное, все числа в настоящем описании, обозначающие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или их применение, следует понимать как модифицированные словом "примерно".

Числовые диапазоны, выраженные в формате "от x до y", понимаются как включающие x и y. Когда для конкретного признака приведены несколько предпочтительных диапазонов в формате "от x до y", следует понимать, что также предполагаются и все диапазоны, в которых комбинируются различные граничные значения.

Используемый в настоящем документе термин "включающий" охватывает термины "состоящий по существу из" и "состоящий из". Когда используется термин "включающий", перечисленные стадии или опции необязательно являются исчерпывающими. Если конкретно не указано иное, числовые диапазоны, выраженные в формате "от x до y", понимаются как включающие x и y. При конкретизации любого диапазона величин или количеств любое верхнее граничное значение или количество может быть скомбинировано с любым нижним граничным значением или количеством. За исключением примеров и сравнительных экспериментов, или случаев, где ясно указано иное, все числа в настоящем документе следует понимать как модифицированные словом "примерно". Все проценты и соотношения, содержащиеся в настоящем документе, являются массовыми, если не указано иное. При использовании в настоящем документе существительные в единственном числе означают по меньшей мере один или один или более, если не оговорено иное. Различные признаки настоящего изобретения, упоминаемые в отдельных указанных выше разделах, применимы, где это уместно, и к другим разделам с соответствующими модификациями. Как следствие, признаки, описанные в одном разделе, соответствующим образом можно комбинировать с признаками, описанными в другом разделе. Любые заголовки разделов добавлены только для удобства и не предназначены для какого-либо ограничения раскрытия.

При использовании в настоящем документе "композиция для потемнения кожи" охватывает компо-

зиции для наружного нанесения на любой кератиновый субстрат млекопитающих, в особенности людей. Такая композиция может быть несмываемого или смываемого/споласкиваемого типа. Несмываемая композиция означает, что композицию наносят на нужную поверхность кожи и оставляют на ней в течение некоторого периода времени (скажем, от одной минуты до 24 ч), после чего ее можно стереть или смыть водой, как правило, во время обычного умывания. Смываемая/споласкиваемая композиция означает композицию, которую наносят на нужную поверхность кожи на более короткий промежуток времени порядка секунд или минут, и которая обычно содержит достаточно поверхностно-активного вещества, чтобы способствовать очищению поверхности, и которую после этого следует смыть большим количеством воды. Особенно предпочтительно, чтобы композиция по изобретению была составлена в виде несмываемой композиции. Композицию также можно включать в состав продукта, который наносят на тело человека для улучшения внешнего вида, очищения, регулирования запаха или общей эстетики. Композиция по настоящему изобретению может находиться в форме жидкости, лосьона, крема, пенки, скраба, в форме геля или карандаша, и может наноситься с использованием шарикового устройства или с использованием содержащего пропеллент аэрозольного баллончика. Используемый в настоящем описании термин "кожа" охватывает кожу любой части тела, например шеи, груди, спины, плечей, подмышек, кистей рук, голеней, ягодиц и головы. Он также включает кератинсодержащие волокна, подобные волосам, которые можно сделать темнее, используя композицию по изобретению.

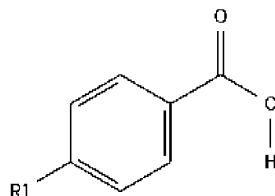
Меланин продуцируется вследствие сложного набора реакций в меланоцитах, включающих в своей основе фермент тирозиназу и аминокислоту L-тирозин. Известно, что тирозиназа является необходимым компонентом для синтеза меланина. Тирозиназа катализирует превращение L-тирозина в допахинон через L-DOPA (L-3,4-дигидроксифенилаланин) как промежуточное соединение. Допахинон претерпевает дополнительное превращение с образованием меланина.

Увеличение количества биологического пигмента "меланина" в меланоцитах обычно ассоциируют с цитотоксичностью и нерегулируемой пролиферацией. Некоторые известные средства не так безопасны, какими им следовало бы быть, и такие примеры включают форсколин и IBMX (3-изобутил-1-метилксантин). Средства для загара без солнца вводятся в два типа косметических продуктов. Из них наиболее традиционным является лосьон-автозагар. Придаваемым благоприятным эффектом в этом случае является достижение цвета кожи, эквивалентного цвету, который достигается при солнечном загаре. Затем были одобрены продукты второго типа. В них средство для загара без солнца в небольших количествах добавляется в обычный увлажняющий лосьон.

Наиболее предпочтительным из средств для загара без солнца является дигидроксиацетон ("ДНА", который химически представляет собой 1,3-дигидрокси-2-пропанон). Полагают, что ДНА проявляет свое действие через взаимодействия между его гидроксильными группами и аминогруппами аминокислот и пептидов, встречающихся в природе в гидролипидной мантии и первых слоях рогового слоя кожи. Полагают, что эти реакции Майяра (см., например, Bobin et al., J. Soc. Cosmet. Chem., 35:255 (1984)) ведут к образованию коричневых пигментов в коже, причем посредством этого получают внешний вид, схожий с видом загара, полученного естественным путем.

Авторы изобретения обнаружили, что некоторый селективный класс производных бензойной кислоты, которые известны как именуемые антимикробные свойства и используются в качестве консервантов, также обеспечивают потемнение кожи. Это подтверждено анализом на клетках, который более репрезентативен в отношении действия *in vivo* по сравнению с анализами на основе тирозиназы грибов, которые до сих пор использовали при скрининге активных средств для потемнения/осветления кожи.

Согласно изобретению раскрыта композиция для потемнения кожи, включающая (i) соединение формулы 1

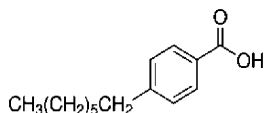


где R1 представляет собой R2 или OR2;

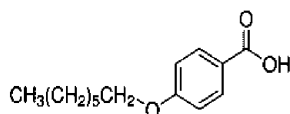
где R2 представляет собой C₇-C₁₂-алкильную группу; и (ii) косметически приемлемый носитель.

Предпочтительные соединения формулы 1 для включения в композицию по изобретению выбирают из одного или нескольких из 4-гептилбензойной кислоты, 4-гептилоксибензойной кислоты, 4-октилоксибензойной кислоты, 4-нонилоксибензойной кислоты, 4-ундецилоксибензойной кислоты или 4-децилоксибензойной кислоты. Особенно предпочтительные соединения формулы 1 выбирают из одного или нескольких из 4-гептилоксибензойной кислоты, 4-октилоксибензойной кислоты, 4-нонилоксибензойной кислоты и 4-ундецилоксибензойной кислоты.

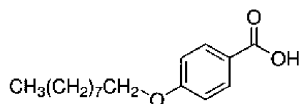
Упомянутые выше соединения имеют структуры, показанные ниже.



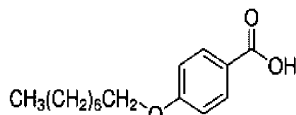
4-Гептилбензойная кислота



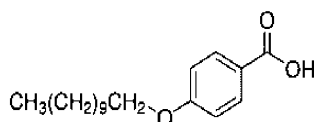
4-(Гептилокси)бензойная кислота



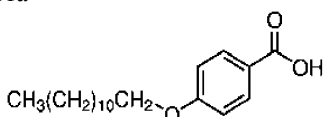
4-(Нонилокси)бензойная кислота



4-(Октилокси)бензойная кислота



4-(Ундецилокси)бензойная кислота



4-(Додецилокси)бензойная кислота

Было отмечено, что соединения по заявке являются эффективными в отношении продуцирования меланина, в то время как другие соединения алкил- или алкилоксибензойной кислоты оказались неэффективными в отношении такого действия. Авторы настоящего изобретения проверили алкил- и алкилоксицепи длиной меньше C_7 , т.е. C_1 - C_6 , а также алкил- и алкилоксицепи длиной более C_{12} , и обнаружили, что такие цепи относительно неэффективны для эффекта по настоящему изобретению. Кроме того, было найдено, что настоящее изобретение ограничено положением алкила или алкилокси в положении 4 и не работает, когда эти группы присоединены в любом другом положении бензольного цикла.

Было отмечено, что соединения формулы (I) в условиях *in vitro* являются эффективными в концентрациях 1-50 микромоляр, предпочтительно в концентрации от 5 до 35 микромоляр. Это наблюдение показывает, что эти молекулы, вероятно, эффективны в низкой дозировке в косметических композициях, например в средствах для загара без солнца. Не желая привязываться к какой-либо теории, авторы настоящего изобретения полагают, что производные бензойной кислоты в пара-положении (derivatизированные C_7 - C_{12} -алкилом или алкилокси) индуцируют синтез меланина в человеческих первичных меланоцитах посредством передачи клеточного сигнала, не выступая в качестве субстрата и не изменяя непосредственно активность фермента как таковую. Они индуцируют синтез меланина на клеточном уровне и могут воздействовать на передачу клеточного сигнала.

Также было отмечено, что в соответствии с изобретением клеточный синтез меланина колеблется от 110 до 150% от синтеза в контрольном образце. Это существенное повышение, сравнимое с повышением, обычно вызываемым стандартными/известными ингредиентами.

Обычно такие соединения ассоциируются с цитотоксичностью, которая является неизбежным побочным действием. Однако было отмечено, что предпочтительно жизнеспособность клеток в настоящем изобретении составляет больше 75%, в более предпочтительных случаях больше 90% и в наиболее предпочтительных случаях больше 95%. Иными словами, цитотоксичность молекул формулы (I) составляет менее 25%, предпочтительно менее 10% и наиболее предпочтительно менее 5%. Эти числа имеют место в условиях *in vitro*.

Предпочтительно соединение формулы 1 в композиции по изобретению включают в композицию в количестве 0,01-10%, предпочтительно 0,05-5%, предпочтительнее 0,1-3% от массы композиции.

Композиция по изобретению включает косметически приемлемый носитель, который предпочтительно выбирают из безводной основы, геля, лосьона, крема или эмульсии. Когда композиция согласно изобретению представляет собой описанную выше косметическую композицию, она предпочтительно включает один или несколько компонентов из отдушки, поверхностно-активного вещества, органического солнцезащитного фильтра, неорганического солнцезащитного фильтра, пигмента-наполнителя (extender pigment) и консерванта.

Солнцезащитные фильтры включают такие материалы, которые блокируют вредное ультрафиолетовое излучение. Предпочтительными солнцезащитными фильтрами являются производные п-аминобензойной кислоты (РАВА), циннамат и салицилат. Например, можно использовать авобензофенон (Parsol® 1789), октилметоксициннамат и 2-гидрокси-4-метоксибензофенон (также известный как оксибензон).

Октилметоксициннамат и 2-гидрокси-4-метоксибензофенон коммерчески доступны под товарными знаками Parsol® MCX и бензофенон-3, соответственно. Также можно использовать Escamsule® - производное бензилиденкамфоры и дрометризол трисилоксан, бензотриазол. Другие примеры включают октокрилен, фенилбензимидазолсульфоновую кислоту (также известную как Ensulizole®), этилгексилсалицилат, диэтилгексилнафтиллат, бимотризинол (под торговым знаком Tinosorb® S) и бисоктризол (Tinosorb® M). Неорганические солнцезащитные фильтры включают оксиды, подобные диоксиду титана и оксиду цинка, которые отражают или рассеивают солнечные лучи. Количество солнцезащитных фильтров, присутствующих в композициях, может варьироваться в зависимости от желательной степени защиты от УФ-излучения. Предпочтительно композиции включают 0,01-15 мас.%, предпочтительнее 0,1-10 и наиболее предпочтительно 0,5-7,5 мас.% солнцезащитного фильтра.

Иллюстративными примерами типов отдушек, которые можно использовать, включают отдушки, включающие терпены и производные терпенов, подобные описанным в Bauer K. et al., Common Fragrance and Flavor Materials, VCH Publishers (1990). Другие примеры включают мирцен, дигидромирценол, цитраль, тагетон, цис-гераниевую кислоту, цитронелловую кислоту, их смеси.

Носитель выступает как разбавитель или диспергирующий агент для ингредиентов композиций. Носитель может быть на водной основе, безводным или представлять собой эмульсию, в соответствии с чем обычно предпочтительна эмульсия вода-в-масле или масло-в-воде. Если желательно применение воды, на нее обычно приходится остаток (баланс) композиции, что наиболее предпочтительно составляет от 40 до 80 мас.% композиции.

Кроме воды, в качестве носителя необязательно могут быть включены органические растворители для содействия любому другому носителю в композициях по настоящему изобретению. Примеры включают алканола, подобные этиловому и изопропиловому спирту.

Другие подходящие органические растворители включают сложноэфирное масло, подобное изопропилмиристату, цетилмиристату, 2-октилдодецилмиристату, маслу авокадо, миндальному маслу, оливковому маслу и неопентилгликольдикапрату. Обычно такие сложноэфирные масла содействуют эмульгированию композиций, и обычно используют количество, эффективное для получения устойчивой эмульсии, и наиболее предпочтительно, эмульсии вода-в-масле.

Также, если желательно, в качестве носителя можно использовать смягчающие вещества. Предпочтительны спирты, подобные 1-гексадеканолу (т.е. цетиловому спирту). Другие смягчающие вещества включают силиконовые масла и синтетические сложные эфиры.

Силиконовые масла, подходящие для применения, включают циклические или линейные полидиметилсилоксаны, содержащие от 3 до 9, предпочтительно от 4 до 5, атомов кремния. Нелетучие силиконовые масла, применимые в качестве смягчающих веществ, включают полиалкилсилоксаны, полиалкиларилсилоксаны и сополимеры простых полиэфиров и силоксанов. Применимыми нелетучими полиалкилсилоксанами являются полидиметилсилоксаны. Также можно использовать силиконовые эластомеры. Сложноэфирные смягчающие вещества, которые необязательно можно использовать, перечислены ниже:

(i) алкенил- или алкилэфиры жирных кислот с 10-20 атомами углерода. Их примеры включают изоарахидилнеопентаноат, изононилзаноаноат, олеилмиристат, олеилстеарат и олеилолеат;

(ii) сложные эфиры простых эфиров, такие как эфиры жирных кислот и этоксилированных жирных спиртов;

(iii) сложные эфиры многоатомных спиртов. Подходящими сложными эфирами многоатомных спиртов являются моно- и диэфиры жирных кислот и этиленгликоля, моно- и диэфиры жирных кислот и диэтиленгликоля, моно- и диэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля (200-6000), моно- и диэфиры жирных кислот и пропиленгликоля, моноолеат полипропиленгликоля 2000, моностеарат полипропиленгликоля 2000, моно- и диглицерилэфиры жирных кислот, полиглицерилэфиры полижирных кислот, этоксилированный глицерилмоностеарат, моностеарат 1,3-бутиленгликоля, дистеарат 1,3-бутиленгликоля, эфир полиоксиэтиленполиола и жирной кислоты, эфиры жирных кислот и сорбитана и эфиры жирных кислот и полиоксиэтиленсорбитана;

(iv) сложные эфиры воска, такого как пчелиный воск, спермацет, стеарилстеарат и арахидилбегенат; и

(v) сложные эфиры стеролов, примерами которых являются эфиры холестерина и жирных кислот.

Смягчающие вещества, когда они присутствуют, обычно составляют от 0,1 до 50 мас.% композиции, включая все диапазоны внутри этих границ.

Жирные кислоты, имеющие от 10 до 30 атомов углерода, также могут быть включены в качестве носителей. Примеры таких жирных кислот включают пеларгоновую, лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, стеариновую, изостеариновую, олеиновую, линолеовую, арахидиновую, бегеновую или эруко-

вую кислоту и их смеси.

Влагоудерживающие вещества типа многоатомных спиртов также можно использовать в композициях. Влагоудерживающее вещество обычно способствует повышению эффективности смягчающего вещества, снижает образование чешуек на поверхности кожи, стимулирует удаление образовавшихся чешуек и улучшает ощущение кожи. Типичные многоатомные спирты включают глицерин, полиалкиленгликоли и, более предпочтительно, алкиленполиолы и их производные, включая пропиленгликоль, дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль и их производные, сорбит, гидроксипропилсорбит, гексиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, 1,2,6-гексантиол, этоксилированный глицерин, пропоксилированный глицерин и их смеси. Для наилучших результатов влагоудерживающее вещество представляет собой предпочтительно полипропиленгликоль или гиалуронат натрия. Другие влагоудерживающие вещества, которые можно использовать, включают гидроксипропилцеллюлозу. Количество влагоудерживающего вещества может составлять 0,2-25 мас.% композиции и предпочтительно составляет от 0,5 до 15 мас.%.

Увлажнение можно улучшить путем применения вазелина или парафина. Также можно использовать загустители как часть носителя в композиции. Типичные загустители включают сшитые акрилаты (например, карбопол® 982), гидрофобномодифицированные акрилаты (например, карбопол® 1382), производные целлюлозы и природные камеди. К числу применимых производных целлюлозы относятся натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза и гидроксиметилцеллюлоза. Природные камеди, подходящие для настоящего изобретения, включают гуаровую, ксантановую камедь, камедь склероция, каррагенан, пектин и комбинации этих камедей. Количество загустителя могут варьироваться от 0,001 до 5 мас.%, оптимально от 0,01 до 0,5 мас.% от композиции.

Также могут присутствовать поверхностно-активные вещества. Когда они присутствуют, общее количество поверхностно-активных веществ оптимально составляет от 5 до 12 мас.% композиции. Поверхностно-активное вещество выбирают из группы, включающей анионные, неионогенные, катионные и амфотерные вещества. Особенно предпочтительными неионогенными поверхностно-активными веществами являются вещества с гидрофобным C₁₀₋₂₀жирным спиртом или кислотой, конденсированными с 2-100 молями этиленоксида или пропиленоксида на моль гидрофобного вещества; моно- и диэфиры жирных кислот и этиленгликоля; моноглицериды жирных кислот; моно- и диэфиры C₈-C₂₀-жирных кислот и сорбитана; блоксополимеры (этиленоксид/пропиленоксид) и полиоксиэтиленсорбитан, а также их комбинации. Алкилполисахариды и амиды жирных кислот и сахаридов (например, метилглюконамиды) также являются подходящими неионогенными поверхностно-активными веществами.

Предпочтительные анионные поверхностно-активные вещества включают мыла, алкилсульфаты и сульфонаты простых эфиров, алкилсульфаты и сульфонаты, алкилбензолсульфонаты, алкил- и диалкилсульфосукцинаты, C₈-C₂₀-ацилизетионаты, ацилглутаматы, C₈-C₂₀-алкилфосфаты простых эфиров и их комбинации.

В композициях также можно использовать различные другие ингредиенты. Действующие вещества определяются как благоприятные для кожи средства, отличные от смягчающих веществ и ингредиентов, которые только улучшают физические характеристики композиции. Не ограничиваясь только этой категорией, общие примеры включают пигменты-наполнители (extender pigment), такие как тальки и кремнеземы, а также альфа-гидроксикислоты, бета-гидроксикислоты и соли цинка.

Бета-гидроксикислоты включают салициловую кислоту. Оксид цинка и пиритион цинка являются примерами подходящих солей цинка.

Композиции, в особенности содержащие воду, требуют защиты от вредных микроорганизмов. Могут быть необходимы антимикробные соединения, такие как триклозан, и консерванты. Подходящие консерванты включают алкилэфиры п-гидроксибензойной кислоты, производные гидантоина, соли пропионаты и различные соединения четвертичного аммония. Особенно предпочтительными консервантами являются метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол и бензиловый спирт. Консерванты составляют от 0,1 до 2 мас.% композиции.

Упаковка может представлять собой пэтч, пузырек, тубу, роликовый аппликатор, аэрозольное устройство с пропеллентом, упаковку для выдавливания или баночку с крышкой.

Настоящее изобретение относится к способу потемнения кожи, включающему стадию нанесения композиции, раскрытой выше в настоящем описании, на нужную поверхность кожи. Способ предпочтительно по своей природе не является терапевтическим. Подходящая поверхность кожи включает кожу лица, кистей рук и плеч, ступней и голеней и шеи и груди. Интерес представляет кожа лица, включая лоб, вокруг рта, подбородок, вокруг глаз, нос и/или щеки. Композицию можно наносить и оставлять на нужной поверхности на достаточное время или можно повторно наносить достаточное число раз. В некоторых вариантах осуществления время контакта дольше, чем примерно 1, 2, 6, 8, 12 или 24 ч. Время контакта является временем от нанесения композиции до того момента, когда композицию удаляют. В некоторых вариантах осуществления композицию можно удалять путем ополаскивания или промывания субстрата. Композицию можно удалять, промывая или ополаскивая кожу. Композицию можно наносить по меньшей мере один раз в день. В других вариантах осуществления композицию наносят по меньшей

мере дважды в день. Несколько нанесений могут иметь место на протяжении по меньшей мере примерно одной недели. С другой стороны, период нанесения может длиться дольше, чем примерно 4 недели, или дольше, чем примерно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления период обработки будет продолжаться до нескольких месяцев (т.е. 3-12 месяцев) или лет. В случае косметической композиции такую композицию можно наносить ежедневно в течение длительного периода времени.

Согласно еще одному аспекту изобретение относится к применению композиции, раскрытой в настоящем описании выше, для потемнения кожи. Применение предпочтительно является косметическим.

Изобретение будет более подробно разъяснено с использованием следующих далее неограничивающих примеров.

Примеры

Испытываемые соединения закупили у SIGMA-ALDRICH в виде порошков. Их проверяли в различных концентрациях в клеточной культуре (см. ниже). Форсколин (SIGMA, кат.№ F6886) использовали в качестве эталона для сравнения, так как сообщалось, что он повышает содержание меланина. Первичные эпидермальные меланоциты неонатальной крайней плоти человека приобретали у Cascade Biologicals (пассаж помечен P0). Меланоциты хранили в среде 254CF (Cascade, кат. № Cat. M-254CF-500) с добавлением добавки для роста меланоцитов человека (Cascade; кат. № S-002-5), далее в настоящем описании называемой MGM. Клетки поддерживали при 37°C во влажном инкубаторе в атмосфере с 5% CO₂.

Анализ жизнеспособности клеток и содержания меланина.

Высевают 50000 клеток в 24-лунный планшет в MGM; через 24 ч культуры обрабатывают испытываемыми материалами в различных концентрациях и оставляют без какого-либо воздействия еще в течение периода в 72 ч. Одновременно параллельно проводят эксперимент для сравнения с контролем носителем 0,25% (об./об.) ДМСО. По окончании периода инкубации определяют жизнеспособность клеток с использованием кальцеинового метода.

Вкратце, истощенные среды клеточных культур удаляют, и клетки промывают один раз 0,4 мл раствора PBS-Ca-Mg 1x. Добавляют свежий 1 мкМ кальцеин-AM (0,2 мл/лунка), включая контрольные лунки без клеток. Планшеты накрывают алюминиевой фольгой и инкубируют в течение 30 мин при 37°C в обычном инкубаторе с CO₂. Затем измеряют флуоресценцию кальцеина (λ_{max} 490 нм и λ_{max} 520 нм) в микропланшетном ридере серии TECAN® M1000 Infinite.

Анализ на содержание меланина.

После получения результатов считывания флуоресценции кальцеина клетки дренируют, и добавляют свежеприготовленный 1N NaOH (в 10% DMSO) по 125 мкл на лунку. Клетки лизируют путем ресуспендирования и инкубации (60°C/1 ч). Затем этот лизат переносят в новый 386-луночный планшет, и измеряют OD_{405 нм} в микропланшетном ридере TECAN M1000 (оценка относительного содержания меланина).

Вычисления.

Величины флуоресценции кальцеина переводили в показатели по шкале 9-100 (% выживаемости), причем 100 представляют величину образца с 0,25% ДМСО. Содержание меланина, в %, вычисляют как отношение величины OD_{405 нм} любого образца к величине OD_{405 нм} эталонного образца в ДМСО. Затем вычисляют величину нормализованного содержания меланина как 100×(содержание меланина, %)/(выживаемость клеток, %).

Возрастание содержания меланина в процентах оценивают как [(нормализованное содержание меланина)-100].

Проверили шесть следующих молекул:

- пример 1 - 4-гептилбензойная кислота;
- пример 2 - 4-гептилоксибензойная кислота;
- пример 3 - 4-октилоксибензойная кислота;
- пример 4 - 4-нонилоксибензойная кислота;
- пример 5 - 4-ундецилоксибензойная кислота;
- пример 6 - 4-децилоксибензойная кислота.

Данные по выживаемости, в %, для различных соединений, испытанных в нескольких концентрациях, вместе с данными по содержанию меланина, в %, в сравнении с контролем носителем суммированы в таблице ниже.

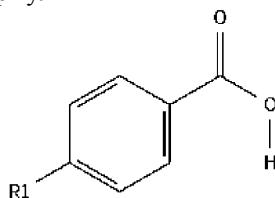
Испытываемый материал	Концентрация, микромоли	Выживаемость, %	Содержание меланина, %
Контроль		100	100
Пример 1	25	93	113
Пример 1	12,5	102	129
Пример 1	6,25	102	124
Пример 2	25	96	137
Пример 2	20	95	129
Пример 2	15	96	126
Пример 2	10	94	117
Пример 3	25	86	86
Пример 3	20	100	127
Пример 3	15	103	144
Пример 3	10	101	127
Пример 4	25	103	137
Пример 4	20	103	130
Пример 4	15	109	136
Пример 4	10	109	129
Пример 4	5	102	126
Пример 5	25	79	120
Пример 5	20	90	134
Пример 5	15	100	146
Пример 5	10	97	136
Пример 6	25	76	93
Пример 6	20	82	101
Пример 6	15	100	122
Пример 6	10	102	129
Пример 6	5	104	126

Результаты, приведенные в таблице выше, показывают, что соединения по изобретению (примеры 1-6) обеспечивают увеличение содержания меланина по сравнению с контролем.

Выживаемость клеток для всех образцов в проверенных концентрациях также вполне хорошая, что видно из % выживаемости, который находился в приемлемых пределах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ потемнения кожи, включающий стадию нанесения на нужную поверхность кожи композиции, включающей (i) соединение формулы 1



где R1 представляет собой R2 или OR2;

где R2 представляет собой C₇-C₁₂-алкильную группу, и
(ii) косметически приемлемый носитель.

2. Способ по п.1, в котором соединение формулы 1 выбирают из 4-гептилбензойной кислоты, 4-гептилоксибензойной кислоты, 4-октилоксибензойной кислоты, 4-нонилоксибензойной кислоты, 4-ундецилоксибензойной кислоты или 4-децилоксибензойной кислоты.

3. Способ по п.2, в котором соединение формулы 1 выбирают из 4-гептилоксибензойной кислоты, 4-октилоксибензойной кислоты, 4-нонилоксибензойной кислоты и 4-ундецилоксибензойной кислоты.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором композиция включает 0,01-10% соединения формулы 1 от массы композиции.

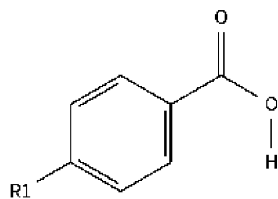
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором косметически приемлемый носитель выбирают из безводной основы, геля, лосьона, крема или эмульсии.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором соединение формулы 1 индуцирует клеточный синтез меланина в пределах от 110 до 150% от такового синтеза в контрольном образце.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный способ не является терапевтическим по своей природе.

8. Применение композиции, включающей (i) соединение формулы 1

043647



где R1 представляет собой R2 или OR2;

где R2 представляет собой C₇-C₁₂-алкильную группу; и

(ii) косметически приемлемый носитель, для потемнения кожи.

9. Применение по п.8, в котором указанное применение является косметическим.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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