



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106235

(13) C2

(51) МПК

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 8/92 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 14819

(22) Дата подання заявки: 12.05.2010

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 11.08.2014(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: 0953180(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: 14.05.2009(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: FR(41) Публікація відомостей
про заявку: 10.01.2012, Бюл.№ 1(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 11.08.2014, Бюл.№ 15(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ RCT/EP2010/056533,
12.05.2010

(72) Винахідник(и):

Пойні Стефан (FR),
Белобр Франсуаз (FR),
Сора Жан-Ілер (CH),
Сорг Олів'є (CH),
Касрає Беруз (CH)

(73) Власник(и):

ПЬЕР ФАБР ДЕРМО-КОСМЕТИК,
45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-
Billancourt, France (FR)

(74) Представник:

Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

WO 2007/091694 A1, 16.08.2007

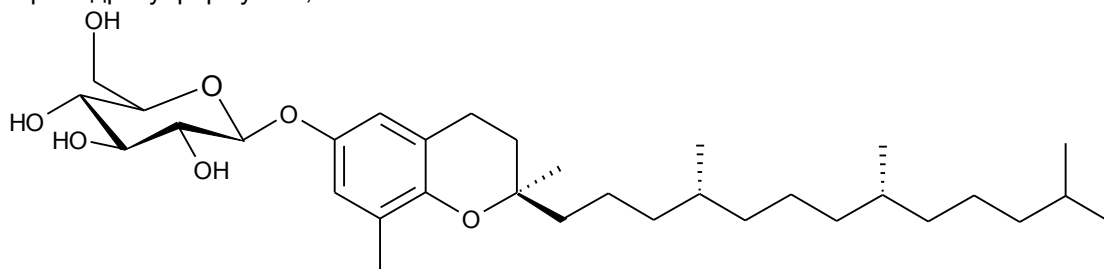
FR 2775976 A1, 17.09.1999

US 4617292 A, 14.10.1986

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ДЕЛЬТА-ТОКОФЕРИЛ-КАРБОГІДРАТУ ЯК ДЕПІГМЕНТУЮЧОГО АГЕНТА

(57) Реферат:

Винахід стосується косметичної депігментуючої композиції для зовнішнього застосування, що містить дермо-косметично прийнятний наповнювач, від 0,03 до 2,5 % мас. дельта-токоферил-карбогідрату формули II,



де процентний вміст вказаний від загальної маси композиції, та включає ретиналь та 4-(1-фенілетил)-1,3-дигідроксибензол.

UA 106235 C2

Даний винахід стосується косметичних і дерматологічних препаратів, що містять дельта-токоферил-карбогідрат, для лікування косметичних або дерматологічних змін шкіри, пов'язаних з гіперпігментацією, при локалізованому прояві, наприклад, як у випадку родимок або ластовиння, або при більш широкому прояві – для більших ділянок шкіри. Гіперпігментація може

5 бути природною або викликаною зовнішніми умовами.

Меланоцити, які є зірчастими клітинами, відповідають за пігментацію шкіри і знаходяться у найбільш глибоких шарах епідермісу, тобто в базальному шарі. Основною функцією меланоцитів є забезпечення меланогенезу, процесу, в ході якого меланін синтезується в особливих органелах, називаних меланосомами. Меланосоми, що містять меланін, потім

10 транспортуються та розподіляються по розташованим поряд кератиноцитам за допомогою дендритних відростків меланоцитів. Даний контакт із кератиноцитами приводить до шкірної пігментації, механізму, який захищає шкіру проти мутагенних ефектів УФ-променів. Деякі фізіологічні стимулятори можуть відповідати за синтез меланіну.

Сонце є природним і звичайним стимулятором синтезу меланіну, що викликає збільшення числа меланоцитів, неосинтез меланіну та морфологічні зміни меланоцитів, які включають збільшення дендритності із прискоренням перенесення меланосом до кератиноцитів.

На молекулярному рівні меланогенез є рядом ферментативних реакцій, вихідною речовиною для яких виступає тирозин. При сонячному впливі стимулюється синтез і секреція альфа-меланоцитстимулюючого гормону (α -МСГ). α -МСГ підвищує концентрацію циклічної АМФ у меланоцитах, активуючи фактор транскрипції, асоційований з мікрофталмією фактор транскрипції (MITF), який у свою чергу стимулює транскрипційну активність генів, що кодують три ферменти, які приймають основну участь у процесі меланогенезу: тирозиназу та тирозиназа-зв'язані протеїни 1-го та 2-го типів (TRP-1 і TRP-2).

Тирозиназа та TRP-1 і TRP-2 також є активними та відповідають за пігментацію, коли

25 стимуляторами виступають інші фактори, крім сонця. Тирозиназа каталізує перехід тирозину в допахінон. Із цього моменту можливі два синтетичні шляхи: еумеланогенез і феомеланогенез. Допакінон перетворюється в еумеланін у ході послідовної серії окисних реакцій за участю TRP-1 і TRP-2. Еумеланін належить до чорно-коричневих пігментів з низьким вмістом сірки та забезпечує фотозахисну функцію. При феомеланогенезі молекули з високим вмістом сірки включаються до складу допахінону з утворенням феомеланіну оранжево-жовтого кольору, який є присутнім у шкірі рудоволосих суб'єктів.

Меланогенез може бути подавлений за рахунок блокування реакцій ферментативного окиснення, що проходять за участю тирозинази та/або TRP-1, та/або TRP-2. Також інгібування меланогенезу можливо за рахунок блокування полімеризації допахінону.

Блокування меланогенезу, таким чином, може мати кілька причин. Відомо, що певні екзогенні молекули є негативними регуляторами меланогенезу. Гідрохінон інгібує синтез меланіну, оскільки сам існує у вигляді субстрату тирозинази і, тим самим, обертає її активність. Арбутин, що містить гідрохінон, діє у такий саме спосіб. Коєва кислота зменшує активність тирозинази, але також діє як сильний відновник, оскільки запобігає фарбуванню меланіну в ході окиснення. Вітамін А уповільнює експресію тирозинази TRP-2.

Зокрема, сімейство токоферолів містить депігментуючі агенти, відомі з літератури. Альфа-токоферол, або вітамін Е, є присутнім у природі в багатьох рослинах, звичайно разом з іншими сполуками, такими як бета-токоферол, гамма-токоферол або дельта-токоферол. Косметичні депігментуючі сполуки, що містять дані токоферолі, вже присутні на ринку.

Однак було показано, що при м'яких умовах окиснення пряме нанесення цих антиоксидантів на шкіру приводить до ефектів, які викликають запалення, що є наслідком гіперактивності при концентраціях, які звичайно використовуються. Так, кілька структурних модифікацій цих токоферолів дозволили обмежити побічні ефекти, зробивши можливим їх використання в лікуванні або запобіганні інших шкірних захворювань чи проблем.

Так, у публікації WO 98/51679 описане застосування складних ефірів токоферолів у косметичних і фармацевтичних композиціях. У даній міжнародній заявці показано, що подібні складні ефіри токоферолів виявляють антирадикальну та протизапальну активності, сприяють диференціюванню кератиноцитів, поліпшують зволоження та гладкість шкіри, виявляють антивікову та депігментуючу дію.

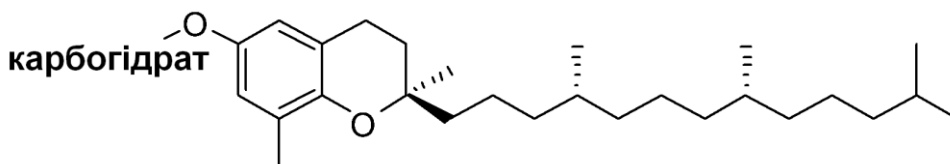
У патентному документі EP 1062223 повніше описані попередники для активних сполук, застосовуваних у косметології або дерматології переважно для лікування шкірних захворювань (атопічних дерматитів, акне, псоріазів). Принцип цього винаходу полягає в застосуванні глюкоцереброзидази, лізосомного ферменту, присутнього в усіх клітинах, і отже, природно, у шкірі. Глюкоцереброзидаза гідролізує попередника діючої сполуки, таким чином, активуючи

біологічно-активну речовину. За рахунок цього вдається зменшити або навіть усунути побічні ефекти. Таким чином, у патентному документі EP 1062223 описане застосування карбогідратних попередників дельта-токоферолу. Зокрема, в документі EP 1062223 розглянуті фізико-хімічні та біологічні характеристики дельта-токоферил-глюкопіранозиду. Ферментативний гідроліз дельта-токоферил-глюкопіранозиду під дією глюкоцереб्रोзидази приводить до повільного утворення дельта-токоферолу, причому з більш низькою швидкістю, ніж для похідного порівняння (4-метилумбеліферил-глюкопіранозиду). Подібне повільне генерування перешкоджає надлишковому концентруванню активної сполуки дельта-токоферолу, таким чином, дозволяючи уникнути запальних ефектів в ході застосування продукту. Таким чином, повільне вивільнення активної речовини забезпечує його кращу біодоступність у шкірному шарі і, отже, більш ефективний захист.

Особлива увага в патентному документі EP 1062223 приділена факту дуже низької активності глікозилованих похідних порівняно з активністю немодифікованих діючих речовин: зокрема, дельта-токоферил-глюкопіранозид виявляє слабкі антиоксидантні властивості порівняно з дельта-токоферолом. На підставі цього та відповідно до механістичних знань, згаданих вище, депігментуюча активність дельта-токоферил-глюкопіранозиду повинна бути рівною або меншою у порівнянні з активністю дельта-токоферолу.

Однак зараз зовсім несподівано було встановлено, що депігментуюча активність дельта-токоферил-глюкопіранозиду, навпаки, є помітно більш високою, ніж активність дельта-токоферолу, яку він проявляє при нанесенні на шкіру (див. Приклад 1). Цей ефект не можна пояснити однією лише активністю токоферолу, і він є цілком несподіваним.

Задача винаходу відповідно полягає в застосуванні дельта-токоферил-карбогідрату Формули I:



Формула I

як косметичного депігментуючого засобу.

Дельта-токоферил-карбогідрат складається із двох зв'язаних один з одним фрагментів. Одним із фрагментів є карбогідрат, а іншим – дельта-токоферол. Терміни моносахарид, сахарид, карбогідрат і цукри є еквівалентними в даному винаході.

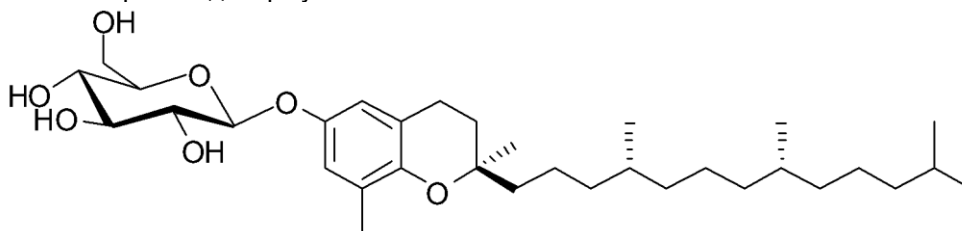
Карбогідрат може приєднуватися до дельта-токоферолу за допомогою α - чи β -глікозидних зв'язків, якщо зв'язок здійснюється через аномерний атом вуглецю у карбогідраті. Карбогідрат також може бути зв'язаний з дельта-токоферолом простим ефірним зв'язком, якщо зв'язування відбувається через атом кисню не-аномерного атома вуглецю в карбогідраті.

Краще, карбогідрат Формули I вибирають з числа моносахаридів.

Ще краще, вибирають карбогідрат Формули I з ряду D-моносахаридів.

Найкраще, якщо карбогідрат Формули I вибирають із C_3 - C_6 D-моносахаридів, таких як гліцеральдегід, еритроза, треоза, рибоза, арабіноза, ксилоза, ліксоза, алоза, альтроза, гулоза, ідоза, талоза, глюкоза, галактоза, маноза та фруктоза, а також їх похідні, наприклад їх циклічні форми, якщо вони існують, наприклад, такі як піраноза та фураноза. Найкращий моносахарид у даному винаході – D-глюкопіраноза.

Дельта-токоферил-карбогідрат, застосовуваний відповідно до винаходу – дельта-токоферил-глюкопіранозид Формули II:



Формула II

У даному винаході дельта-токоферил-карбогідрат використовується як косметичний депігментуючий засіб. Депігментуюча дія дельта-токоферил-карбогідрату може супроводжуватися будь-яким додатковим фізіологічним ефектом, що може проявлятися в результаті його активності.

Вихідні сполуки для цієї активної речовини або зв'язаних (кон'югованих) сполук, згідно з винаходом, можуть бути одержані в результаті біохімічного процесу або органічним синтезом. В ході органічного синтезу активна речовина зв'язується з карбогідратом, який спочатку тетраацилують та активують в 1-му положенні (епімерного атома вуглецю, також названому аномерним атомом вуглецю) за рахунок утворення іміну. Ацетильні групи потім видаляються в ході гідролізу під дією метилат-іонів. Інші процедури синтезу, добре відомі фахівцям у даній області, можуть застосовуватися для синтезу подібних молекул або схожих структур, наприклад, зі складноефірним зв'язком на атомах вуглецю в інших положеннях (2, 3, 4, 5 або 6).

Ще однією задачею винаходу є створення косметичної депігментуючої композиції, що містить як активний інгредієнт дермо-косметично прийнятний носій та ефективну кількість дельта-токоферил-карбогідрату Формули I, краще, Формули II.

Поняття "носії" передбачає будь-яку допоміжну речовину або неактивний наповнювач (ексципієнт), які роблять можливими процес виробництва, зберігання та подальше застосування фармацевтичної композиції. Будь-який дермо-косметично прийнятний носій, наприклад, вибраний з інертних наповнювачів, звичайно використовуваних у фармацевтичних композиціях, може застосовуватися для композиції за винаходом. Краще, композиція за винаходом містить від 0,01 до 5 % мас. дельта-токоферил-карбогідрату Формули I, ще краще, від 0,03 до 2,5 % мас. дельта-токоферил-карбогідрату Формули I, і найкраще, в діапазоні 0,05-1 % мас. дельта-токоферил-карбогідрату Формули I, від загальної маси композиції.

Краще, композиція за винаходом містить від 0,01 до 5 % мас. дельта-токоферил-глюкопіранозиду Формули II, краще, від 0,03 до 2,5 % мас. дельта-токоферил-глюкопіранозиду Формули II, і ще краще, в діапазоні 0,05-1 % мас. дельта-токоферил-глюкопіранозиду формули II, від загальної маси композиції.

Композиція за винаходом може бути виготовлена у вигляді прямої (типу "масло у воді", М/В) або оберненої (типу "вода в маслі", В/М) емульсії. Більш того, вона може бути представлена у вигляді сферичних утворів – ліпосом, наноканул або наносфер.

Масляні фази, які можуть застосовуватися у винаході:

- тверді або густі масляні фази, такі як бджолині воски, канделільський віск, карнаубський віск, нафтовий віск (або мікрокристалічний), парафін та їх суміші;

- масла/жири тваринного або рослинного походження та їх суміші;

- вуглеводневі масла синтетичного походження, що містять більше 8 атомів вуглецю, як лінійні, так і розгалужені, насичені чи ненасичені, такі як гідрогенізований поліізобутилен (масло Parleam), парафінове масло (або вазелін, або мінеральне масло), ізопарафіни, лімонен, сквален, поліізобутен або ізооктан, та їх суміші;

- масла, утворені вищими жирними кислотами, краще, сполуки C10-C22, такі як міристинова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, бегенова кислота, олеїнова кислота, лінолева кислота, ліноленова кислота або ізостеаринова кислота;

- масла, утворені вищими жирними спиртами, краще, сполуки C10-C22, такі як олеїновий спирт, лінолевий або ліноленовий спирт, ізостеариновий спирт або октилдодеканол, та їх суміші;

- масла, утворені лінійними чи розгалуженими, насиченими чи ненасиченими складними ефірами формули RCOOR', де R є залишком вищої жирної кислоти, що містить від 7 до 19 атомів вуглецю, і R' є вуглеводневим ланцюгом, що містить від 3 до 20 вуглецевих атомів, краще, C12-C36 складними ефірами, наприклад, ізопропілмірилат, ізопропілпальмітат, бутілстеарат, гексиллаурат, діізопропіладипат, ізонілізонаноат, 2-етилгексилпальмітат, 2-октилдодецил-мірилат або -лактат, ді-(2-етилгексил)сукцинат, діізостеарилмалат, ізостеарилгідроксистеарат, етилгексилгідроксистеарат, цетеарилетилгексаноат, ізостеарилізостеарат, та їх суміші;

- масла, утворені з моногліцеридів C1-C30 карбонових кислот, дигліцеридів C1-C30 карбонових кислот, тригліцеридів C1-C30 карбонових кислот, наприклад, моно-, ди- або тригліцериди каприлової і капринової кислот, моно-, ди- або тригліцериди пальмітинової кислоти, моно-, ди- або тригліцериди лінолевої кислоти, моно-, ди- або тригліцериди стеаринової кислоти, моно-, ди- або тригліцериди ізостеаринової кислоти, моно-, ди- або тригліцериди бегенової кислоти, моно-, ди- або тригліцериди олеїнової кислоти, моно-, ди- або тригліцериди міристинової кислоти, моно-, ди- або тригліцериди ліноленової кислоти, та їх суміші;

- нелеткі силіконові масла, такі як нелеткий полідиметилсилоксан (ПДМС); модифіковані полісилоксани; аміновані силікони або силікони з гідроксильними групами або фторовані; диметикони; триметикони; та їх суміші. Краще, деметикони, які можна застосовувати в рамках даного винаходу, представлені торговельними назвами VICASIL® (General Electric Company),

DOW CORNING 200® (Dow Corning Corporation, DC200), DOW CORNING 225®, або є будь-якою іншою масляною фазою, відомою фахівцям у даній області.

Композиція може також містити кондиціонуючі агенти (такі, що нормалізують стан шкіри).

Приклади кондиціонуючих агентів включають, без обмеження, аніонні, катіонні або неіонні емульгатори, такі як лаурилсульфат, діоктилсульфосукцинат натрію, стеарат натрію, ефіри сорбітану, етоксилати жирних кислот, етоксилати жирних спиртів, тридецет-9 і ПЕГ-5 етилгексаноат, або будь-який інший емульгатор, відомий фахівцям у даній області, та їх суміші.

Для композицій за винаходом, що мають спиртово-водну або спиртову основу, можливе застосування будь-яких моноспиртів.

Більше того, композиція може включати поліол, який змішують з водою при кімнатній температурі (25 °C), вибраний в основному поміж поліолів, які краще містять від 2 до 20 атомів вуглецю, краще, від 2 до 10 атомів вуглецю, і в найкращому варіанті - від 2 до 6 атомів вуглецю, наприклад, гліцерин, похідні гліколей, такі як пропіленгліколь, бутіленгліколь, пентіленгліколь, гексиленгліколь, дипропіленгліколь, діетиленгліколь, прості ефіри гліколей, такі як (C₁-C₄)-алкилові ефіри моно-, ди- або трипропіленгліколю, (C₁-C₄)-алкилові ефіри моно-, ди- або триетиленгліколю, та їх суміші.

Композиція може додатково містити антиоксиданти, які вибирають з ряду амінокислот (наприклад, гліцину, гістидину, тирозину, триптофану) та їх похідних, імідазолів та їх похідних, пептидів, таких як D, L-карнозин, D-карнозин, L-карнозин та їх похідних, каратеноїдів, каротинів та їх похідних, хлорогенових кислот та їх похідних, ліпоєвих кислот та їх похідних (таких як дигідроліпоєва кислота), тіолів (таких як тіоредоксин, глутатіон, цистеїн, цистин, цистамін і глікозил, N-ацетил, метил, етил, пропіл, аміл, бутіл і лаурил, пальмітоїл, олеїл, холестерильні та гліцерильні складні ефіри, ауротіоглюкоза, пропілтіоурацил та їх похідні), сульфоксиминових сполук у низьких припустимих дозах (тобто, пмоль/кг) (таких як бутіонін-сульфоксимін, гомоцистеїн та їх похідні), а також з хелатуючих агентів (гідроксиловані жирні кислоти, фітинова кислота, лактоферин, лимонна кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, ЕДТА, динатрієва ЕДТА, ЕГТА та їх похідні), ненасичених жирних кислот та їх похідних, фолієвої кислоти і її похідних, убіхінону та убіхінолу та їх похідних, вітаміну С та його похідних (таких як аскорбилпальмітат), вітаміну А та його похідних, рутинової кислоти, карнозину, сечової кислоти, манози та її похідних, цинку та його похідних (наприклад, ZnO, ZnSO₄), селену та його похідних (наприклад, селенметіоніну), стильбенів та їх похідних (наприклад, окиснених стильбенів), супероксиддисмутази та її похідних, і інших антиоксидантов, відомих фахівцям у даній області, та їх сумішей.

Композиція може додатково містити протимікробні засоби, такі як консерванти та сполуки із протигрибковою активністю, вибрані зі спиртів, що можуть містити один чи більше ароматичних замісників, наприклад, феноксіетанолів, таких як 2-феноксіетанол, 2-пропанол, бензиловий спирт, 2-гідроксибіфеніл, парабенів, представлених, краще, метилпарабеном, етилпарабеном, пропілпарабеном, бутілпарабеном, ізобутілпарабеном, натрію метилпарабеном, натрію етилпарабеном, натрію пропілпарабеном, натрію ізобутілпарабеном, натрію бутілпарабеном або натрію ізобутілпарабеном, імідазолідинілсечовини, діазолідинілсечовини, гідроксиметилгліцинату натрію, галогенпохідних, таких як йодпропілбутилкарбамат, 2-бром-2-нітропропан-1,3-діол, 2'-гідрокси-2,4,4'-трихлордифеніловий ефір (триклозан), 3,4,4'-трихлоркарбанілід (триклокарбан), хлорбутанол, 2,4-дихлорбензиловий спирт, N-(4-хлорфеніл)-N'-(3,4-дихлорфеніл)сечовина, 1,2-дибром-2,4-диціанобутан, хлорксиленолу, кетоконазолу, окиконазолу, бутоконазолу, клотримазолу, еконазолу, енілконазолу, фентиконазолу, міконазолу, сульконазолу, тіоконазолу, флуконазолу, ітраконазолу, терконазолу, активних речовин, що містять один чи декілька катіонних азотів, таких як триметилцетиламоній хлорид, цетилпіридиній хлорид, бензетоній хлорид, діізобутилтоксіетилдиметилбензиламоній хлорид, діізобутилфеноксіетоксіетилдиметилбензиламоній хлорид, хлорид, бромід, N-алкіл-N, N-диметилбензиламоній сахаринат, триметиламоній хлорид, хлоргідроксіацетат натрію-алюмінію, метилтрицетиламоній хлорид, діаміналкіламід, органічних кислот та їх солей, таких як лимонна кислота, ненасичених сполук, що виявляють протимікробні властивості, таких як фарнезол, тербінафін або нафтифін, гетероциклічних ароматичних сполук, таких як біфоназол, клоконазол, ізоконазол, або будь-яких інших антимікробних протигрибкових агентів, відомих фахівцям у даній області; та їх сумішей.

Композиція може додатково містити загусники або компоненти, що впливають на реологію, такі як, наприклад, гідрофобно модифіковані етоксировані неіонні уретани, загусники на основі полікарбонових кислот, такі як співполімер акрилатів/стеарет-20-метакрилату, карбомери, співполімери акрилату та сітчасті полімери на основі C₁₀-C₃₀ алкілакрилатів, і їх суміші.

Композиція може додатково містити кислоти та основи для регулювання значення pH

композиції. Основи можуть бути мінеральними (сода, поташ, аміак), або органічними, такими як моно-, ди- або триетаноламін, амінометилпропандіол, N-метилглюкамін, основні амінокислоти, такі як аргінін та лізин, і їх суміші.

Композиція може додатково містити один чи декілька додаткових компонентів, таких як буфери рН, вітаміни, ароматизатори і будь-які інші придатні сполуки, відомі фахівцям у даній області.

Косметична композиція за винаходом може бути виконана, наприклад, у вигляді помади, аерозолу, лосьйону, гелю, піни, дисперсії, сироватки, маски, молочка або крему для тіла.

Для того, щоб підсилити депігментуючу дію дельта-токоферил-карбогідрату Формули I або II, його можна комбінувати із щонайменше ще одним депігментуючим агентом. Депігментуючий агент, поєднуваний з дельта-токоферил-карбогідратом Формули I або II у депігментуючій композиції, вибирають з гідроксированих похідних дифенілметану, зокрема, 4-(1-фенілетил)-1,3-дигідроксибензолу, ретиноїдів, особливо ретиналю, 4-бутилрезорцинолу (який продають під торговельною назвою руцінол (Rucinol®)), коевої кислоти, лінолевої кислоти та масла, збагаченого лінолевою кислотою у вигляді тригліцериду, особливо, масла примули вечірньої, та їх сумішей.

Краще, депігментуючим агентом, що поєднується з дельта-токоферил-карбогідратом Формули I або II у депігментуючій композиції, є 4-(1-фенілетил)-1,3-дигідроксибензол. Тоді композиції за винаходом містять від 0,01 % до 10 %, краще, від 0,1 % до 5 % 4-(1-фенілетил)-1,3-дигідроксибензолу від загальної маси композиції.

Краще, депігментуючим агентом, що поєднується з дельта-токоферил-карбогідратом Формули I або II у депігментуючій композиції, є ретиналь. Тоді композиція винаходу містить від 0,001 % до 5 %, краще, від 0,01 % до 1 % ретиналю від загальної маси композиції.

Краще, депігментуючим агентом, що поєднується з дельта-токоферил-карбогідратом Формули I або II у депігментуючій композиції, є ліолева кислота. Тоді композиція винаходу містить від 0,01 % до 5 %, краще, від 0,1 % до 5 % ліолевої кислоти від загальної маси композиції.

Краще, депігментуючим агентом, що поєднується з дельта-токоферил-карбогідратом Формули I або II у депігментуючій композиції, є рослинна олія, збагачена ліолевою кислотою у вигляді тригліцериду. Тоді композиція за винаходом містить від 0,01 % до 5 %, краще, від 0,1 % до 5 % рослинної олії, збагаченої ліолевою кислотою у вигляді тригліцериду, від загальної маси композиції. Прикладом рослинної олії, збагаченої ліолевою кислотою у вигляді тригліцериду, є масло примули вечірньої.

Краще, депігментуючим агентом, що поєднується з дельта-токоферил-карбогідратом Формули I або II у депігментуючій композиції, є масло примули вечірньої. Тоді композиція за винаходом містить від 0,01 % до 5 %, краще, від 0,1 % до 5 % масла примули вечірньої від загальної маси композиції.

Краще, депігментуючим агентом, що поєднується з дельта-токоферил-карбогідратом Формули I або II у депігментуючій композиції, є 4-бутилрезорцинол. Тоді композиція за винаходом містить від 0,01 % до 5 %, краще, від 0,1 % до 1 % 4-бутилрезорцинолу від загальної маси композиції.

Краще, депігментуючим агентом, що поєднується з дельта-токоферил-карбогідратом Формули I або II у депігментуючій композиції, є коева кислота. Тоді композиція за винаходом містить від 0,01 % до 10 %, краще, від 0,1 % до 5 % коевої кислоти від загальної маси композиції.

Краще, депігментуюча композиція за винаходом містить як інгредієнти, що виявляють депігментуючу активність, суміш дельта-токоферил-карбогідрату Формули I або II, 4-(1-фенілетил)-1,3-дигідроксифенолу, ретиналю та рослинної олії, збагаченої ліолевою кислотою у вигляді тригліцериду. Зокрема, у даній суміші як рослинну олію, збагачену ліолевою кислотою у вигляді тригліцериду, використовують масло примули вечірньої.

Краще, депігментуюча композиція за винаходом містить як інгредієнти, що виявляють депігментуючу активність, суміш дельта-токоферил-карбогідрату Формули I або II, 4-(1-фенілетил)-1,3-дигідроксифенолу, ретиналю та масла примули вечірньої.

Краще, інша депігментуюча композиція за винаходом містить як інгредієнти, що виявляють депігментуючу активність, суміш дельта-токоферил-карбогідрату Формули I або II, 4-(1-фенілетил)-1,3-дигідроксифенолу, ретиналю та ліолевої кислоти.

Даний винахід буде проілюстрований нижченаведеними необмежуваними прикладами.

Приклад 1

Порівняння депігментуючих властивостей дельта-токоферил-глюкопіранозиду, дельта-токоферолу та альфа-токоферолу.

В 96-лункові планшети в DMEM (середовище Ігла в модифікації Дульбекко), до якого додана ембріональна теляча сироватка (FCS), поміщають клітини B16-F10 та інкубують 24 год. при 37 °C, 5 % CO₂. Меланогенез стимулюють α-МСГ (0,1 мкМ) на протязі 3 або 5 днів. Кожну концентрацію активної речовини вимірюють у трикратному повторі. Вміст загального меланіну та внутрішньоклітинного меланіну, розчинених у лізуючому буфері, потім аналізують при вимірюванні абсорбції на довжині хвилі 405 нм. Загальний білок аналізують у лізаті відповідно до протоколу "SRD/TO/154/012", і результат виражають в мг меланіну/мг білка. Процентну активність обчислюють у такий спосіб:

$$\% \text{ інгібування} = [(NMC - NMT) / NMC] \times 100$$

NMC є нормалізованим середнім значенням для контролю,

NMT є нормалізованим середнім значенням для обробленого зразка.

Таблиця 1

Величина відсотка інгібування внутрішньоклітинного меланіну

	Дельта-токоферил- глюкопіранозид		Дельта-токоферол		Альфа-токоферол	
	3 дні	5 днів	3 дні	5 днів	3 дні	5 днів
10 мкМ	22 %	38 %	Не активний	Не активний	Не активний	Не активний
50 мкМ	68 %	90 %	41 %	48 %	Не активний	Не активний

Приклад 2: Приклад композиції

Таблиця 2

Композиція крем-гелю відповідно до даного винаходу

Інгредієнти (торговельні назви)	Найменування за МНКІ	Масовий відсоток	Функція
I. Очищена вода	Вода	QSP* 100 %	
Hydrolite 5®	Пентиленгліколь	3	Зволожувач, консервант
ЕДТА, 2Na	Динатрію ЕДТА	0,1	Секвеструючий агент
Microcare PM4®	Феноксіетанол-парабени	0,8	Консерванти
Водорозчинний PCL	Тридецет-9 і ПЕГ-5 етилгексаноат	1,5	Водний емомент
II. Pemulen® TR-1	C ₁₀ -C ₃₀ акрилат сітчасті алкілакрилатні співполімери	0,5	Гелеобразующий агент, стабілізуючий агент
III. Stearin TP	Стеаринова кислота	2	Емульгатор, фактор консистенції
Рідкий PCL	Цетарилетилгексаноат та ізопропілміристат	3	Емомент
DC200®	Диметикон	0,3	Емомент
Myritol® 318	Тригліцериди каприлової/ капринової кислот	3	Емомент
Primol® 352	Рідкий парафін	2	Емомент
IV. Активна речовина	Дельта-токоферил- глюкопіранозид	0,5	Активна речовина
V. Сода	Сода	0,08	Регулятор pH

*QSP: "достатня кількість»

Приклад 3: Приклад композиції

Таблиця 3

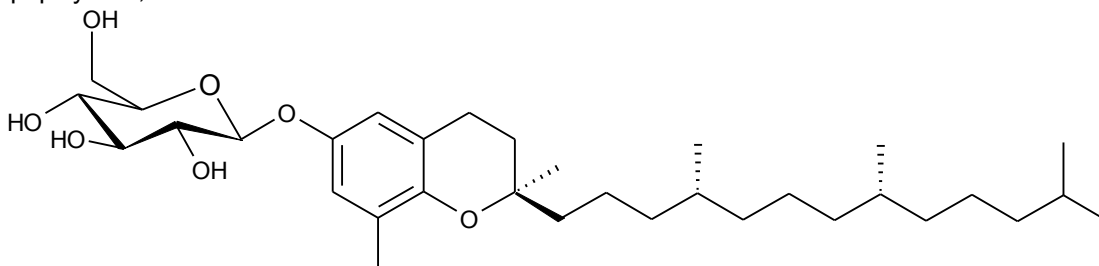
Депігментуюча композиція, що складається
із суміші інгредієнтів з депігментуючою активністю

Інгредієнти (торговельні назви)	Найменування за МНКІ	Масовий відсоток	Функція
I. Очищена вода	Вода	QSP* 100 %	
Hydrolite 5®	Пентиленгліколь	3	Зволожувач, консервант
ЕДТА, 2Na	Динатрієвий ЕДТА	0,1	Секвеструючий агент
Microcare PM4®	Феноксіетанол-парабени	0,8	Консерванти
Водорозчинний PCL	Тридецет-9 і ПЕГ-5 етилгексаноат	1,5	Водний емомент
II. Pemulen® TR-1	C ₁₀ -C ₃₀ акрилат сітчасті алкілакрилатні співполімери	0,5	Гелетвірний агент, стабілізуючий агент
III. Stearin TP	Стеаринова кислота	2	Емульгатор, фактор консистенції
Рідкий PCL	Цетарилетилгексаноат та ізопропілміристат	3	Емомент
DC200®	Диметикон	0,3	Емомент
Myritol® 318	Тригліцериди каприлової/ капринової кислот	3	Емомент
Primol® 352	Рідкий парафін	2	Емомент
IV. Активні речовини	1. Дельта-токоферолу глюкопіранозид 2. 4-(1-Фенілетил)-1,3- дигідроксибензол 3. Ретинальдегід 4. Масло вечірньої примули	0,1 0,5 0,05 1	Активна речовина
V. Сода	Сода	0,08	Регулятор pH

* QSP: "достатня кількість»

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Косметична депігментуюча композиція, яка характеризується тим, що містить дермо-косметично прийнятний наповнювач, від 0,03 до 2,5 % мас. дельта-токоферил-карбогідрату формули II,



- 10 де процентний вміст вказаний від загальної маси композиції, та включає ретиналь та 4-(1-фенілетил)-1,3-дигідроксибензол.
2. Косметична депігментуюча композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить як активні депігментуючі інгредієнти суміш 4-(1-фенілетил)-1,3-дигідроксибензолу, дельта-токоферил-карбогідрат формули II, ретиналь та масло примули вечірньої.
- 15 3. Косметична депігментуюча композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що містить від 0,05 до 1 % мас. дельта-токоферил-карбогідрату формули II.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601