

Даний винахід стосується в основному способу догляду і складу для поліпшення зовнішнього вигляду шкіри, її функціонування, клінічних та біофізичних властивостей, що були змінені такими факторами, як хронологічний вік, постійний вплив сонячних променів, несприятливий вплив забруднюючих речовин навколишнього середовища, предметів побутової хімії, патологій хвороб, паління та недоїдання. Зокрема, даний винахід стосується способу догляду за шкірою шляхом підвищення інтенсивності відновлення рогового шару шкіри за рахунок активації протеази рогового шару шкіри. Більш конкретно, винахід стосується способу використання сполуки катіонної поверхнево-активної речовини типу N,N'-диметилдодециламін-оксид(DMDAO), аніонної поверхнево-активної речовини, наприклад, додецилсульфатанатрію (SDS) і хелатного компонента типу етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) як добавки до косметичних засобів догляду за шкірою, призначених для зовнішнього використання з метою лікування та зниження клінічних і функціональних ознак старіння та шкідливого впливу на шкіру навколишнього середовища. Винахід забезпечує ефективну альтернативу використанню оксикислот і складів ретиноїду для догляду за змарнілою і такою, що зазнала шкідливого впливу навколишнього середовища, шкірою.

З хронологічним віком та при постійному впливі шкідливих факторів навколишнього середовища зовнішній вигляд, фізичні властивості і фізіологічні функції шкіри змінюються, результатом чого є поява станів, які розглядаються як косметично небажані. Найбільш відомими й очевидними змінами є розвиток тонких ліній і зморщок, втрата еластичності, збільшення в'язості, втрата пружності, втрата рівномірності забарвлення (тону), груба поверхнева текстура і плямиста пігментація. З віком та при постійному несприятливому впливі навколишнього середовища у шкірі відбуваються не настільки очевидні, але такі, що цілком піддаються оцінці, зміни, які включають загальне зниження інтенсивності процесів життєдіяльності на клітинному рівні й у тканинах, зниження ступеня клітинної реплікації, зменшений шкірний кровотік, знижений вміст вологи, накопичення порушень у будові та функціонуванні, а також зниження здатності шкіри до самовідновлення та самореконструювання. Багато з вищезгаданих змін у зовнішньому вигляді та функціонуванні шкіри викликані змінами у зовнішньому епідермальному шарі шкіри, тоді як решта викликані змінами у нижчележачих шарах шкіри. Незалежно від подразника, що викликає пошкодження шкіри у той момент, коли таке пошкодження відбувається, у спробі відновити пошкодження в дію вступають численні природні і складні біохімічні механізми.

При пошкодженні епідерми основні епідермальні клітини відповідають на пошкодження підвищеною інтенсивністю поділу. Така інтенсифікація реакції у відповідь призводить до більш швидкої заміни пошкодженої епідерми новою епідермою і роговим шаром, до процесу, відомому під назвою "епідермальне відновлення клітин шкіри". Звичайні приклади пошкоджень, які можуть підвищувати інтенсивність епідермального відновлення клітин шкіри, включають очищення, хімічне пошкодження, граничні величини водневого показника pH, надмірне сонячне опромінення, алергійне або неалергійне контактне подразнення. Якщо пошкодження занадто серйозне, реакція у відповідь підвищеної інтенсивності призводить до виникнення "гіперпластичної" епідерми та ущільненого, слабо функціонуючого рогового шару, який з'являється у вигляді сухих грубих лусочок. Іншими традиційними подразниками, що стимулюють епідермальне відновлення клітин шкіри, є фізичне видалення рогового шару (тобто, наприклад, стрічкове відшаровування, спосіб, при якому стрічка накладається на шкіру і відривається, захоплюючи із собою верхню частину рогового шару), а також розтирання (на підшвах та п'ятах ніг), всі процеси, результатом яких є епідермальна гіперплазія. Оксикислоти і ретиноїди при відповідних концентраціях також стимулюють епідермальну гіперплазію, хоча ці механізми можуть здатися такими, що відрізняються один від одного. Встановлено, що у багатьох випадках оксикислоти виявляють свій вплив шляхом стимуляції фізичного відлущення рогового шару, хоча, більш імовірно, що справляють вплив ретиноїди, взаємодіючи з цитоплазматичними і ядерними сполучними рецепторами для зміни експресії гена. Наукова робота Schilz, et al. "Стимулюючий вплив ретиноевої кислоти на циклічні зміни в епідермальній товщі, а також інтенсивність біосинтезу шкірного колагену і глікосаміноглікану" (журнал Invest. Dermatol., 87:663-667(1987)), описує різні впливи ретиноевої кислоти на епідермальну та шкірну біологію, включаючи циклічні зміни в епідермальному товщенні та гіперплазію, а також зміни шкіри при біосинтезі колагену і глікосаміногліканів.

В результаті хронологічного віку або при постійному несприятливому впливі навколишнього середовища (особливо ультрафіолетового випромінювання А, ультрафіолетового випромінювання В, а також інфрачервоного випромінювання) як структура, так і функціонування шкіри піддаються змінам, які призводять до виникнення багатьох рис, характерних для постарілої шкіри, включаючи втрату еластичності, формування зморщок, втрату вологоутримуючої здатності, змарнілість, недостатню мікроциркуляцію. На молекулярному рівні ці зміни були корельовані біохімічними змінами у складі та структурі позаклітинної матриці, якій належать основні клітини шкіри (тобто фібробласти). Колаген у високому ступені інтенсивно набуває поперечних зв'язків між ланцюгами і стає нееластичним, кількість еластину знижується і спостерігається порушення в його розподілі, при цьому зменшується кількість глікосаміногліканів, що веде до зменшення кількості міжклітинної води.

В результаті такої зміни структури нормальне число і розподіл слідів іонів металів, фактори росту, гормони і цитокінез також зазнають змін, що знижує метаболічну активність фіброшарів або підвищує їхню стійкість до змін. Хоча дані клітини мають природні механізми самовідновлення, а також відновлення матриці, в якій вони живуть, з віком або при надмірному несприятливому впливі вони втрачають здатність до відновлення втрачених властивостей і цей стан продовжує погіршуватися. Якщо бездіяльні фіброшари в результаті дії на обмін речовин зможуть бути активізовані і стимульовані до поділу, вони починають синтезувати нову позаклітинну матрицю, при цьому стара пошкоджена матриця повинна бути зруйнована за допомогою ферментів і замінена новою. Цей процес збалансованого синтезу і руйнування одержав назву "перемодельовання шкіри". Процес активації може бути здійснений різними шляхами, включаючи хімічне стимулювання за допомогою добору гормонів, факторів росту, цитокінезу, вітамінів, екстрактів рослинної сировини і ретиноїдів або шляхом активізації подачі живлення (тобто кровопостачання) у шкіру.

Хоча дані механізми не до кінця зрозумілі, можна припустити, що привнесення фізичних і хімічних змін у

незайманий роговий шар шкіри призведе до епідермальної базової клітинної реплікації і наступної активізації процесу епідермального клітинного відновлення. Якщо сигнал збудження при пошкодженні занадто сильний, шкіра буде не спроможна відкоригувати пошкодження або "надзвичайно активно" відповість на сигнал подразнення, у результаті чого виникнуть передумови для надмірної епідермальної гіперплазії та утворення сухого, лускатого, слабо диференційованого рогового шару. При більш слабкому і добре контрольованому сигналі збудження у процесі пошкодження процес епідермального заміщення може призвести до утворення більш здорової добре функціонуючої шкіри і рогового шару, які мають кращий вигляд і стан, наділені здатністю до утримання вологи, а також мають меншу кількість поверхневих тонких ліній.

Відомо, що не тільки пошкодження рогового шару приводить в дію природні біохімічні механізми, що відповідають за відновлення та заміну епідермісу, збудження в роговому шарі також стимулюють відновлення і перемоделювання власне шкіри. Патент США №5,720,963 на ім'я Smith (the '963 patent) містить інформацію, відповідно до якої руйнування водного бар'єра при використанні складів цереброзидів, оксикислот і ретиноїдів викликає безперервне пошкодження рогового шару, що призводить до епідермального і дермального відновлення шкіри з пошкодженою структурою, якщо руйнування підтримується протягом достатнього періоду часу. Механізми, за допомогою яких склади матеріалів, використаних у the '963 patent, викликають прискорене відновлення епідермальної клітини і постійне відновлення шкіри, цілком відрізняються від тих, що наведені у даному винаході. Незважаючи на Ідентичність кінцевого ефекту впливу на шкіру, the '963 patent показує, що речовини, які руйнують водний бар'єр, такі як цереброзиди чи органічні розчинники, або детергенти, у комбінації з ретиноїдами або оксикислотами будуть руйнувати водний бар'єр рогового шару і стимулювати ступінь реплікації основної клітини. Заявник розкрив, що постійне стимулювання нормального процесу лущення шляхом активації щонайменше однієї ендогенної протеази рогового шару призведе до більш інтенсивного епідермального перетворення та епідермального і дермального перемоделювання. Цей процес не можна вважати постійним пошкодженням, навпаки, це підвищення інтенсивності виділення рогового шару за допомогою одного з природних механізмів; посилене лущення стимулює природні механізми, залучені у процес заміщення втраченого рогового шару, процес, результатом якого є сприятливе перемоделювання шкіри.

У ряді рівних за значенням наукових публікацій Lundstrom, A і Engelrud, T. "Виділення клітини з людської плантарної шкіри *in vitro*: свідчення її залежності від ендогенного протеолізу" (журнал Invest. Dermatol., 91:340-343 (D1 1988)); Engelrud, F і Lundstrom, A "Залежність викликаного детергентом дисоціації клітини у непалмо-плантарному роговому шарі від ендогенного протеолізу" (журнал Invest. Dermatol., 95:456-459 (D2 1990)); Lundstrom, A і Engelrud, T. "Хімотриптичний фермент рогового шару: протеїназа, яка може бути присутньою у роговому шарі з можливим залученням у процес лущення" (Acta Dermato-Venerol., 71:471-474 (D3 1991)); дослідники з відділення дерматології університетської лікарні Umea, Швеція, продемонстрували, що людський роговий шар має ендогенний хімотриптичний фермент(и) протеїнази, який може бути активізований *in vitro* за допомогою складу, що включає катіонний поверхнево-активний N,N'-диметилдодециламіноксид (DMDAO), катіонний поверхнево-активний натрійдодецилсульфат (SDS) і етилендіамінтетрацетат хелатного компонента (EDTA). Активація даних ферментів призвела до відокремлення індивідуальних клітин рогового шару (тобто коренеоцитів). Спосіб, запропонований групою Engelrud, імітує процес природного злущування клітин шкіри. Група Engelrud описала, наскільки важлива роль ендогенного хімотриптичного ферменту(ів) протеїнази у природному лущенні шкіри, але їхня робота не містила інформації про те, що активізація протеази рогового шару здатна підсилити ступінь відновлення епідермальної клітини і не розкрила природних епідермальних та дермальних біохімічних механізмів, які справляють сприятливий вплив на постарілу шкіру та шкіру, пошкоджену дією забруднень навколишнього середовища.

Фізіологічні, хімічні або механічні способи підвищення ступеня відновлення рогового шару, що стосуються рівня техніки, які спрямовані на досягнення сприятливого впливу на шкіру, такі як використання оксикислот, ретиноїдів, бар'єрних дезінтеграторів, стрічкового відшаровування, екстрагування розчинниками тощо, усі вони мають різні недоліки, наприклад, сильну подразнюючу дію на шкіру, токсичність, потребу у високій концентрації дорогих інгредієнтів або у низькому рН. Крім того, усі ці способи супроводжуються нанесенням шкірі значного пошкодження з метою активізації механізмів відновлення. Для більшості з цих способів характерна необхідність у періоді часу до декількох тижнів або місяців, протягом яких шкіра досягає стану подразнення, після якого встановлюється стан переносимості, а симптоми подразнення можуть зменшуватися або зникати. При використанні способу, описаного у даному винаході, зазначені недоліки відсутні.

Заявник розкрив спосіб і склад для догляду за старіючою та пошкодженою шкідливими компонентами навколишнього середовища шкірою, які підвищують інтенсивність відновлення рогового шару шляхом, активації щонайменше однієї ендогенної протеїнази. Спосіб догляду за шкірою, який призводить до поліпшеного зовнішнього вигляду, кращого функціонування і засвоєння кращих клінічних і біофізичних властивостей, не відомий з існуючого рівня техніки. Крім того, новий спосіб догляду і склад за даним винаходом вирішують поставлені задачі при малих концентраціях і нейтральному показнику рН в усіх носіях, на яких були перевірені ознаки винаходу, при цьому не спостерігалось ані клінічного подразнення, ані постійного пошкодження шкіри.

Ознаки винаходу можуть бути здійснені і використані за допомогою складів, зазначених у додаткових пунктах формули винаходу. Крім того, ознаки винаходу частково сформульовані в описі винаходу, частково стають очевидними з опису або усвідомлюються при використанні винаходу на практиці.

Відповідно до розв'язуваної задачі, в одному із позначених і широко описаних аспектів винаходу розкритий спосіб догляду за шкірою, що включає операції, при яких на поверхню старіючої або пошкодженої шкіри наносять косметичний склад, який містить хімічно сумісну комбінацію однієї або декількох поверхнево-активних речовин і щонайменше одного хелатного компонента у кількості, достатній для ефективного здійснення постійного стимулювання ступеня відновлення рогового шару шкіри, при цьому скорочують тривалість періоду часу відновлення рогового шару шкіри шляхом активації одного або декількох ендогенних

ферментів протеази рогового шару шкіри. Відповідно до іншого аспекту, даний винахід пропонує косметичний склад для догляду за старіючою або пошкодженою шкірою, що включає хімічно сумісну комбінацію однієї або декількох поверхнево-активних речовин і щонайменше одного хелатного компонента у кількості, достатній для ефективного здійснення постійного стимулювання ступеня відновлення рогового шару шкіри, при цьому скорочується тривалість періоду часу відновлення рогового шару шкіри шляхом активації одного або декількох ендogenous ферментів протеази рогового шару шкіри.

Інші аспекти винаходу частково сформульовані в описі винаходу, частково стають очевидними з опису або усвідомлюються при використанні винаходу на практиці. Задачі, поставлені у даному винаході, можуть бути вирішені, а ознаки забезпечені за допомогою елементів та складів, зазначених зокрема у додаткових пунктах винаходу.

Даний винахід розкриває новий спосіб догляду і новий склад для догляду за старіючою та пошкодженою або погіршеною забруднюючими компонентами навколишнього середовища шкірою. Даний винахід пропонує спосіб догляду за шкірою, що включає нанесення на поверхню пошкодженої шкіри косметичного складу у кількості, достатній для забезпечення постійної підвищеної інтенсивності заміни рогового шару шляхом активації протеази рогового шару, при якому підвищена інтенсивність заміни має ефективність, що забезпечує відновлення, заміну і перемодельовання рогового шару, епідермісу та дермісу шкіри, а також поліпшення зовнішнього вигляду, функціональних якостей і погіршених віковим фактором властивостей шкіри.

Відповідно до даного винаходу, поняття "підвищена інтенсивність заміни" і "стимуляція інтенсивності відновлення рогового шару шкіри" включають будь-яку інтенсифікацію ступеня епідермального відновлення або відновлення рогового шару, яка перевищує ступінь відновлення шкіри, позбавленої догляду, на тій самій ділянці одного і того ж самого індивідуума. Звичайно така інтенсифікація ступеня відновлення або зниження тривалості періоду відновлення може коливатися в межах від 1% до 40%. Більш прийнятним є збільшення інтенсивності відновлення приблизно на 25%. Існує багато різних способів виміру ступеня інтенсифікації відновлення рогового шару шкіри, включаючи, але не обмежуючись, кількісними аналізами для виміру за ступенем зникнення дансилхлориду, за зникненням забарвлення діоксіацетону, або використанням радіоактивного тимідину для виміру показника базової маркувальної клітини. Постійна стимуляція ступеня відновлення рогового шару стосується повторюваних або постійних стимуляцій, що трапляються при регулярній обробці шкіри складом за даним винаходом.

Точно так само поняття "скорочення періоду часу відновлення рогового шару шкіри" означає скорочений в результаті використання винаходу період часу, необхідний для видалення шкірного шару. Скорочення періоду часу відновлення може коливатися від 1% до 40%, переважно скорочення періоду часу складає близько 25%.

Поняття "активація протеази рогового шару" означає інтенсивність стимуляції, яка перевищує інтенсивність стимуляції необробленої шкіри, властива одному або кільком ендogenous хімотриптичним ферментам протеази рогового шару, які, за переконанням авторів винаходу, залучаються в природний процес злизування клітин шкіри при втраті коренеоциту та наступному відновленні рогового шару.

Ефективність способу за даним винаходом полягає у забезпеченні сприятливої дії на шкіру, що попереджає її старіння. Різні види такої дії можуть бути оцінені за допомогою різних методів оцінки. Кожний з методів оцінки може бути використаний окремо або разом з іншими методами фахівцем, що має достатню кваліфікацію у даній галузі. Запропонований за даним винаходом спосіб ефективний за умови, що він скорочує час відновлення рогового шару на 1%-40%, переважно щонайменше на 25%. Даний спосіб вважається ефективним, якщо при його використанні знижується трансепідермальна втрата вологи (TEWL) на 0%-100%, переважно щонайменше на 1%. Він також вважається ефективним при зниженні шорсткості шкіри у куточку очної щілини на 1%-60%, переважно щонайменше на 9%. Спосіб вважається ефективним, якщо його використання зменшує кількість зморщок у куточку очної щілини на 1%-60%, переважно щонайменше на 9%. Він також вважається ефективним при збільшенні вологості шкіри у куточку очної щілини приблизно на 1%-90%, переважно щонайменше на 21%. Спосіб вважається ефективним при збільшенні вологості шкіри на щоках приблизно на 1%-90%, переважно щонайменше приблизно на 14%.

Косметичний склад повинен регулярно наноситися на будь-яку ділянку шкіри, що потребує такого догляду, з частотою та у кількості, необхідних для досягнення потрібних результатів. Більш прийнятно косметичний склад наносять щонайменше один раз на день, найбільш прийнятно - два рази на день. Частота обробки залежить від ступеня пошкодження або погіршення стану шкіри, чутливості шкіри споживача, ступеня активності інгредієнтів у косметичному продукті, ефективності носія, використовуюваного для доставки активних інгредієнтів в роговий шар, легкості, з якою препарат видаляється при фізичному контакті з одягом, або від особливостей його виведення з потом чи іншими внутрішніми і зовнішніми рідинами, а також зручністю та здатністю відповідати стилю життя споживача. Типові концентрації щодо простих біохімічно активних речовин, таких як новий склад для догляду за шкірою, наведений у даному описі, можуть складати від 0,01% до приблизно 5,0% за вагою, виходячи із загальної ваги косметичного складу, при цьому препарат слід наносити на шкіру у кількості від 1,0мг/см² шкіри до близько 20,0мг/см² шкіри. Більш прийнятно, препарат повинен містити від 0,39% до близько 0,78% за вагою, виходячи із загальної ваги косметичного складу. Найбільш прийнятним є варіант, при якому препарат повинен містити близько 0,78% активних інгредієнтів і наноситися на шкіру у кількості 5,0мг/см² шкіри.

Косметичний склад за даним винаходом повинен містити безпечні та ефективні кількості однієї або декількох поверхнево-активних речовин і щонайменше один хелатний компонент. Використання таких комбінацій матеріалів призведе до активації одного або декількох хімотриптичних ферментів резидентної протеази рогового шару, які призведуть до втрати зчеплення між коренеоцитами, забезпечуючи в такий спосіб більш швидке їх відторгнення. Оскільки механізм або механізми такого процесу активації не відомі, винахідники припускають, що ці поверхнево-активні речовини викликають одне або кілька подальших змін, включаючи конформаційні зміни у ферменті, розкриття активної області ферменту або виділення ліпідів чи інших липких речовин з ферменту. Хелатний компонент може деяким чином регулювати концентрацію катіона металу, який може знадобитися для активації, наприклад, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Sr⁺⁺ < Mn⁺⁺. Поверхнево-активні

речовини можуть бути відібрані з розряду будь-яких натуральних або синтетичних поверхнево-активних речовин, придатних для використання в косметичних складах, і можуть бути катіонними, аніонними, цвіттер-іонними, неіонними або їх сумішами (див. Rosen, M. "Поверхнево-активні речовини і граничні явища", друге видання, John Wiley&Sons, Нью Йорк, 1988, розділ 1, стор.4-31). Придатні катіонні поверхнево-активні речовини можуть включати, але не обмежуються вмістом DMDAO чи інших амінооксидів, первинних амінів з довгими ланцюгами, діамінів і поліамінів та їхніх солей, солей четвертинних амонієвих основ, поліоксидетиленизованих амінів з довгими ланцюгами, кватернізованих поліоксидетиленизованих амінів з довгими ланцюгами. Придатні аніонні поверхнево-активні речовини можуть включати, але не обмежуються вмістом SDS, солей карбонових кислот, солей сульфокислот, солей сірчаної кислоти, ефірів фосфорної і поліфосфорної кислот, алкілфосфатів, моноалкілфосфату (MAP) і солей перфторокарбонових кислот. Придатні цвіттер-іонні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються вмістом кокоамідопропілгідроксисультаїну (CAPHS) та інших речовин, які відрізняються рН-чутливістю і вимагають особливої уваги при розробці відповідного рН-показника для препарату (тобто алкіламінопропіонових кислот, імідазолінкарбоксилатів і бетаїнів), або таких, які не відрізняються рН-чутливістю (тобто сульфобетаїнів, сультаїнів). Придатні неіонні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються вмістом алкілфенолетоксилатів, алкогольетоксилатів, поліоксидетиленизованих поліоксипропіленгліколів, поліоксидетиленизованих меркаптанів, ефірів карбонової кислоти з довгим ланцюгом, алконоламідів, ацетиленових третинних гліколів, поліоксидетиленизованих силіконів, N-алкілпіролідонів і алкілполіглікозидів. Прийнятна будь-яка комбінація поверхнево-активних речовин. Більш прийнятно, поверхнево-активні речовини включають щонайменше одну аніонну та одну катіонну поверхнево-активну речовину або щонайменше одну катіонну та одну цвіттер-іонну поверхнево-активну речовину, які є сумісними, наприклад, не формують комплексних сполук, які при змішуванні випадають в осад. Найбільш переважно, поверхнево-активні речовини включають DMDAO і SDS або DMDAO і MAP. Заявники вважають, що SDS і MAP є взаємозамінними в умовах даного винаходу.

Як хелатний компонент може бути обраний будь-який хелатний агент, придатний для використання в косметичному складі. Придатні для застосування хелатні компоненти можуть включати, але не обмежуються вмістом будь-якої натуральної чи синтетичної хімічної речовини, яка має здатність зв'язувати двовалентні катіонні метали, наприклад, Ca^{++} , Mn^{++} або Mg^{++} . Більш прийнятно, хелатний компонент відбирають з групи, що включає EDTA, двонатрієву EDTA, етиленглікольтетраоцтову кислоту (EGTA), лимонну кислоту або дикарбонові кислоти. Найбільш прийнятним як хелатний компонент є EDTA.

У тих випадках, коли косметичний склад містить катіонну поверхнево-активну речовину, наприклад, DMDAO, процентний вміст такої поверхнево-активної речовини у складі коливається від 0,01% до приблизно 5,0% за вагою, виходячи із загальної ваги косметичного складу, переважно від приблизно 0,18% до приблизно 0,36%, найбільш переважно, 0,36%. У тих випадках, коли косметичний склад містить аніонну поверхнево-активну речовину, наприклад, SDS або MAP, процентний вміст такої поверхнево-активної речовини в складі коливається від 0,1% до приблизно 5,0% за вагою, виходячи із загальної ваги косметичного складу, переважно від приблизно 0,06% до приблизно 0,12%, найбільш переважно, 0,12%. Косметичний склад містить хелатний компонент, наприклад, EDTA, процентний вміст якого коливається від 0,01% до приблизно 5,0% за вагою, виходячи із загальної ваги косметичного складу, переважно приблизно від 0,15% до приблизно 0,30%, найбільш переважно, 0,30%.

При використанні різних комбінацій поверхнево-активних речовин і хелатних компонентів косметичний склад за даним винаходом найбільш переважно включає комбінацію DMDAO/SDS/EDTA, як альтернатива MAP ідентичної концентрації може замінити SDS. У контексті даного винаходу більш прийнятна композиція включає 0,18 DMDAO, 0,06% SDS і 0,15 EDTA за вагою, виходячи із загальної ваги косметичного складу. Даний склад був позначений як концентрація 1X активних інгредієнтів. Значення ступеня концентрацій даної комбінації можуть коливатися приблизно від 0,1X до приблизно 10X, переважно від 1X до приблизно 3X, найбільш переважно приблизно біля 2X. При використанні даного винаходу старіюча або пошкоджена впливом навколишнього середовища шкіра піддається сприятливій дії і зазнає омолоджувальної трансформації, яка порівнюється з ефектом, отриманим в результаті використання оксикислот або ретиноїдів. При цьому зазначені комбінації MDAO/SDS/EDTA не токсичні і не подразнюють шкіру. У контексті даного винаходу поняття "не токсичні" означає те, що дані матеріали при рекомендованих концентраціях і частоті використання не чинять шкідливої дії на живі клітини шкіри, а поняття "не подразнюють шкіру" означає, що не існує періодів часу протягом їх використання, коли дані матеріали викликають класичне клінічне подразнення, що характеризується імунологічними реакціями або печінням, свербіжем, гострим болем, лускатістю, розвитком еритеми шкіри. Навпаки, дієві рівні концентрації ретиноїдів і оксикислот можуть викликати всі перелічені вище симптоми подразнення на початкових стадіях лікування і виявитися стійкими протягом невизначеного періоду часу.

Зазначені комбінації MDAO/SDS/EDTA ефективні у поєднанні з усіма косметичними носіями, включаючи емульсії, креми, лосьйони, розчини (як водні, так і водно-спиртові), безводні основи (такі як губні помади і пудри, гелі і мазі). Фахівці, що мають достатню кваліфікацію у цій галузі, зможуть легко зорієнтуватися щодо перелічених вище, а також інших стандартних косметичних носіїв, які можуть бути використані при здійсненні даного винаходу. Таким чином, даний винахід може здійснюватися з цілим рядом косметичних носіїв додатково до тих, що використовуються у наведених нижче прикладах здійснення. Різні варіації та інші прийнятні носії очевидні навіть для кваліфікованого молодшого фахівця і підходять для використання при здійсненні винаходу. Більш прийнятно, косметичний носій відбирають з розряду масляних емульсій, водно-спиртових емульсій, а також капсульованих кульок у безводних системах. Найбільш прийнятними як носії є масляні емульсії. Такі емульсії та їхні композиції, а також способи їх приготування добре відомі з рівня техніки. Однак важливо знати, що концентрації та комбінації поверхнево-активних речовин і хелатних компонентів повинні добиратися таким чином, щоб дані комбінації були хімічно сумісними, і не формувати сполук, які випадають в осад з кінцевого продукту.

Склад за даним винаходом може бути використаний у багатьох косметичних продуктах, включаючи, але не обмежуючись зволожувальним кремом, кремами і лосьйонами, що поліпшують стан шкіри, гелями, мазями, кремом під пудру, нічним кремом, губною помадою, очищувальними засобами, тонерами, масками і фарбувальними косметичними засобами. Даний склад найбільш прийнятний для використання у засобах, призначених для омолодження шкіри обличчя та інших частин тіла, особливо як продукт, що не знімається зі шкіри через встановлений проміжок часу після нанесення.

Засоби за даним винаходом, які повинні відрізнятися зволожувальними властивостями, можуть включати амінокислоти, хондроїтинсульфат, дигліцерин, еритрит, фруктозу, глюкозу, гліцерин, гліцерол, гліколь, 1,2,6-гексантріол, мед, гіалуронову кислоту, гідрогенізований мед, гідрогенізований гідролізат крохмалю, інозитол, лактитол, мальтитол, мальтозу, манітол, натуральний зволожувальний фактор, PEG-15 буганедіол, полігліцерилсорбітол, солі піроллідонкарбонової кислоти, калій PCA, пропіленгліколь, натрійглюкуронат, натрій PCA, сорбітол, сахарозу, трегалозу, сечовину і ксилітол.

Засоби за даним винаходом, які повинні відрізнятися протиокисними властивостями, можуть включати ацетилцистеїн, аскорбінову кислоту, поліпептид аскорбінової кислоти, аскорбілдипалмітат, аскорбілметилсиланолпектинат, аскорбілпалмітат, аскорбілстеарат, ВНА, ВНТ, t-бутилгідроквінон, цистеїн HCl, діамілгідроквінон, ди-t-бутилгідроквінон, дирлейлтокоферилметилсиланол, динатрійаскорбілсульфат, дистеарилтіодипропіонат, дитридецилтіодипропіонат, додецилгалат, ериторбінову кислоту, ефіри аскорбінової кислоти, етилферулат, ферулову кислоту, ефіри галієвої кислоти, гідроквінон, ізооктилтіогліколат, койеву кислоту, магнійаскорбат, магнійаскорбілфосфат, метилсиланоласкорбат, натуральні антиоксиданти рослинного походження, наприклад, зелений чай або екстракти насіння винограду, нордигідроугаїретинову кислоту, октилгалат, фенілтіогліколеву кислоту, калійаскорбілтокоферилфосфат, калійсульфіт, пропілгалат, квінони, розмаринову кислоту, натрійаскорбат, натрійбісульфіт, натрійериторбат, натрійметабісульфіт, натрійсульфіт, перекис дисмутази, натрійтіогліколат, тіодигліколь, тіодиглікольамід, тіодигліколеву кислоту, тіогліколеву кислоту, тіомолочну кислоту, тіосаліцилову кислоту, токоферет-5, токоферет-10, токоферет-12, токоферет-18, токоферет-50, токоферол, токоферсолан, токоферилацетат, токоферилленоліат, токоферилнікотинат, токоферилсукцинат і триз(нонілфеніл)фосфіл.

Засоби за даним винаходом, які повинні відрізнятися зволожувальними властивостями, можуть включати ацетильований ланолін, ацетильований наноліновий спирт, акрилати/C10-30 алкілакрилатний тривимірний полімер, співполімер акрилатів, аланін, екстракт водоростей, алое barbadensis, екстракт алое barbadensis, гель алое barbadensis, екстракт алтея officinalis, крохмальний октенілсукцинат алюмінію, стеарат алюмінію, олію з кісточок абрикоса (prunus ameniaca), арпін, арпінаспартат, екстракт баранчої трави (arnica montana), аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, аспаргінову кислоту, олію авокадо (persea gratissima), барійсульфат, бар'єрні сфінголіпіди, бутиловий спирт, бджолиний віск, бегеніловий спирт, бета-цитостерол, ВНТ, берестовий екстракт (betula alba), екстракт огірочника (borago officinalis), 2-бром-2-нітропропан-1,3-діол, екстракт рускусу понтійського (ruscus aculeatus), бутиленгліколь, екстракт календули (officinalis), олію календули (officinalis), віск канделіли (euphorbia cerifera), олію canola, тригліцерид каприлової/капринової кислоти, олію кардамону (elettaria cardamomum), карнаубський віск (copernicia cerifera), караген (chondrus crispus), каротинову олію (daucus carota sativa), рицинову олію (ricinus communis), кераміди, церезин, цетеарет-5, цетеарет-12, цетеарет-20, цетеарилоктаноат, цетет-20, цетет-24, цетилацетат, цетилоктаноат, цетилпальмітат, ефірну олію римської ромашки (anthemis nobilis), холестерин, холестеринові ефіри, холестериновий оксистеарат, лимонну кислоту, мускатну олію (salvia sclarea), олію какао (theobroma cacao), коко-каприлат (ефір каприлової кислоти)/капрат (ефір капринової кислоти), кокосову олію (cocos nucifera), колаген, колагенові амінокислоти, кукурудзяну олію (zea mays), жирні кислоти, децилолеат, декстрин, діазолідінілсечовину, диметилконкополіол, диметилконол, діоктиладипат, діоктіосукцинат, дипентаеритритіл гексакаприлат/гексакапрат, DMDM-гідантійон, ДНК, еритритол, етоксидигліколь, етилленоліат, олію евкаліпта (globulus), олію енотери (oenothera biennis), жирні кислоти, фруктозу, желатин, геранієву олію (maculatum), глюкозамін, глютамат глюкози, глютамінову кислоту, глутцерет-26, гліцерин, гліцерол, гліцерилдистеарат, гліцерилостистеарат, гліцериллаурат, гліцерилленолеат, гліцерилміристат, гліцерилолеат, гліцерилстеарат, гліцерилстеарат SE, гліцин, глікольстеарат, глікольстеарат SE, глікозаміноглікани, олію виноградного насіння (vitis vinifera), олію лісового горіха (corulus americana), олію лісового горіха (corulus avellana), гексиленгліколь, мед, гіалуронову кислоту, олію гібриду картаміну (carthamus tinctorius), гідрогенізовану рицинову олію, гідрогенізовані коко-гліцериди, гідрогенізовану олію кокосового горіха, гідрогенізований ланолін, гідрогенізований лецитин, гідрогенізований пальмовий гліцерид, гідрогенізовану пальмоядрову олію, гідрогенізовану соєву олію, гідрогенізований жировий гліцерид, гідрогенізовану рослинну олію, гідролізований колаген, гідролізований еластин, гідролізовані глікозаміноглікани, гідролізований кератин, гідролізований соєвий протеїн, гідроксильований ланолін, гідроксипролін, імідазолідінілсечовину, йодопроніліл бутилкарбамат, ізоцетилстеарат, ізоцетилстеароїлстеарат, ізодецилолеат, ізопропілізостеарат, ізопропіллаулат, ізопропілміристат, ізопропілпальмітат, ізопропілстеарат, ізостеарамід DEA, ізостеаринову кислоту, ізостеариллактат, ізостеарилнеопентаноат, жасминову олію (jasminum officinale), олію жожобу (buxus chinensis), золу водоростей, кукуїядрову олію (aleurites moluccana), лактаміл MEA, ланет-16, ланет-10-ацетат, ланолін, ланолінову кислоту, ланолінову олію, ланоліновий віск, лавандову олію (lavandula angustifolia), лецитин, лимонну олію (citrus medica limonum), лінолеву кислоту, ліноленову кислоту, ядрову олію (macadamia ternifolia), магнійстеарат, магнійсульфат, малтітол, камфорну олію (chamomilla recutita), метилглюкозапівтористеарат, метилсиланол PCA, мікрокристалічний віск, мінеральну олію, норкову олію, олію mortierella, міристилалат, міристилміристат, міристилпропіонат, неопентилгліколь дикаприлат/дикапрат, октилдодеканол, октилдодецилміристат, октилдодецилстеароїлстеарат, октилгідроксистеарат, октилпальмітат, октилсаліцилат, октилстеарат, олеїнову кислоту, оливкову олію (olea europaea), апельсинову олію (citrus aurantium dulcis), пальмову олію (elaeis guineensis), пальмітинову кислоту, пантетин, пантенон, пантеноловий етиловий ефір, парафін, PCA, персикову кісточкову олію (prunus persica), олію земляного горіха (arachis hypogaea), PEG-8C12-18 ефір, PEG-15 кокамін, PEG-150 дистеарат, PEG-60 гліцерилізостеарат, PEG-5

гліцерилстеарат, PEG-30 гліцерилстеарат, PEG-7 гідрогенізовану рицинову олію, PEG-40 гідрогенізовану рицинову олію, PEG-20 метилглюкозапівтористеарат, PEG-40 сорбітанперолеат, PEG-10 соєвий стерол, PEG-2 стеарат, PEG-8 стеарат, PEG-20 стеарат, PEG-32 стеарат, PEG-40 стеарат, PEG-50 стеарат, PEG-100 стеарат, PEG-150 стеарат, пентадекалактон, олію м'яти перцевої (*menthe piperita*), петролатум, фосфоліпіди, поліаміноцукровий конденсат, полігліцерил-3 дііостеарат, полікватерніум-24, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, полісорбат 85, калійміристат, калійпалмітат, калійсорбат, калійстеарат, пропіленгліколь, пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат, пропіленгліколь діоктаноат, пропіленгліколь дипеларгонат, пропіленгліколь лаурат, пропіленгліколь стеарат, пропіленгліколь стеарат SE, PVP, піридоксиндипалмітат, кватерніум-15, кватерніум-18 гекторит, кватерніум-22, ретинол, ретинілпалмітат, олію рисових висівок (*oriza sativa*), РНК, розмаринову олію (*rosmarinus officinalis*), рожеву олію (*santalum album*), (*carthamus tinctorius*), шавлієву олію (*salvia officinalis*), саліцилову кислоту, сандалову олію (*santalum album*), серин, вивороточний протеїн, кунжутну олію (*sesamus indicum*), олію насіння дерева (*butyrospermum parkii*), шовковистий пил, натрійкондротинсульфат, натрій ДНК, натрійгіалуронат, натрійлактат, натрійпальмітат, натрій PCA, натрійполіглутамат, натрійстеарат, розчинний колаген, сорбінову кислоту, сорбітанлаурат, сорбітанолеат, сорбітанпалмітат, сорбітанпівторіолетат, сорбітанстеарат, сорбітол, соєву олію (*glucine soja*), сфінголіпіди, сквалан, сквален, стеарамід MEA-стеарат, стеаринову кислоту, стеароксидметикон, стеарокситриметилсилан, стеарилалкоголь, стеарилгліцеретинат, стеарилгептаноат, стеарилстеарат, соняшникову олію (*helianthus annuus*), мигдальну олію (*prunus amygdalus dulcis*), синтетичний бджолиний віск, токоферол, токоферилацетат, токоферилленолеат, трибегенін, тридецилнеопентаноат, тридецилстеарат, триетаноламін, тристеаринсечовину, рослинну олію, воду, воски, олію паростків пшениці (*triticum vulgare*), іланг-ілангову олію (*cananga odorata*).

Продукти, які, відповідно до даного винаходу, повинні мати власності поглинання ультрафіолетового випромінювання (UVA, UVB), можуть включати бензофенон-1, бензофенон-2, бензофенон-3, бензофенон-4, бензофенон-5, бензофенон-6, бензофенон-7, бензофенон-8, бензофенон-9, бензофенон-10, бензофенон-11, бензофенон-12, бензилсаліцилат, бутил PABA, цинамат-ефіри, цинокат, DEA-метоксицинамат, діізопропілметилцинамат, етилдігідроксипропіл PABA, етил діізопропілцинамат, етил метоксицинамат, етил PABA, етилуоцанат, гліцерилпектатдиметоксицинамат, гліцерил PABA, глікольсаліцилат, гомосалат, ізоаміл р-метоксиціанат, PABA, PABA-ефіри, Персоль 1789 і ізопропілбензилсаліцилат.

Група інгредієнтів, призначених для додаткового догляду за шкірою, включає речовини для освітлення шкіри (наприклад, койєву кислоту, гідроквінін, аскорбінову кислоту та її похідні, ретиноїди та ін.), оксикислоти (наприклад, молочну кислоту, саліцилову кислоту та ін.), пом'якшувачі (наприклад, ефіри, жирні кислоти та ін.), вітаміни (тобто, А, С, Е, К та ін.), сліди металів (наприклад, цинку, кальцію, селену та ін.), антиподразники (наприклад, стероїди, нестероїдні протизапальні засоби і т.п.), речовини, що чинять протимікробну дію (наприклад, триклозан та ін.), витяжки рослинного походження (наприклад, алое (*aloe vera*), ромашки, екстракт огірка, гімко біблону, женьшень, розмарин та ін.), барвники і кольорові інгредієнти (наприклад, блакитний D&C №4, зелений D&C №5, жовтогарячий D&C №4, червоний D&C №17, червоний D&C №33, фіолетовий D&C №2, жовтий D&C №10, жовтий D&C №11, DEA-цетилфосфат), захисні засоби (наприклад, ВНА), пом'якшувачі (тобто, органічні ефіри, жирні кислоти, ланолін та його похідні, рослинні і тваринні олії та жири, ди- та тригліцериди та ін.), антиподразнювальні засоби (тобто стероїди, нестероїдні протизапальні засоби, гліцеринізатори та ін.), речовини, що чинять протимікробну дію (тобто триклозан, етанол та ін.), а також ароматизуючі речовини (натуральні та штучні).

Фахівець, що має певну кваліфікацію у даній галузі, може зрозуміти, що термін "суміш" і "змішування" у контексті опису до даного винаходу використовується у широкому розумінні цього слова. Термін "змішування" включає, але не обмежується поняттями: перемішування, змішування, диспергування, розмелювання, гомогенізування та інші подібні дії.

Косметичний склад за даним винаходом ефективний при значеннях pH від 2,5 до 10,0. Більш прийнятні наступні значення pH: приблизно від 5,5 до 8,5; від 5 до 10; від 5 до 9; від 5 до 8; від 3 до 10; від 3 до 9; від 3 до 8 і від 3 до 8,5. Найбільш прийнятним значенням pH є цифра 8. Середнього рівня фахівець може доповнити цей список відповідним pH, наводячи інгредієнти відповідно до ознак даного винаходу, щоб довести величину pH до необхідного рівня.

Були здійснені три типи експериментів для демонстрації потенціалу складів, що забезпечують омолоджуючу дію на шкіру. Дані експерименти включали:

(1) час прольоту часток рогового шару, який вимірювали у міру втрати шкірою забарвлення після її обробки дицидроксіацетоном;

(2) бар'єр цілісності, який вимірювався величиною часової втрати трансепідермальної води (TEWL) після обробки оклюзивними петчами, що містять досліджуваний матеріал;

(3) перевірочні випробування безпосередньої сприятливої дії на шкіру обличчя, що включають виміри вологості шкіри обличчя, тривалість TEWL, стійкості стану шкіри (пружності), кількості зморщочок навколо кута очної щілини, шорсткості шкіри кута очної щілини, лусочок шкіри і аналітичну оцінку експерта.

Приклад 1

Час прольоту часток рогового шару оцінювали за наступною методикою. П'ять різних ділянок на одному передпліччі були марковані з використанням пластикового шаблона. Базові показання інтенсивності кольору були визначені за допомогою датчика інтенсивності кольору фірми Мінолта (b^* величина). Оклюзивні Hilltop камери (2 см в діаметрі), що містять 0,02 мл продукт Mary Kay Sun Essentials® Sunless Tanning Lotion з дицидроксіацетоном ("ДНК"), були розміщені на зазначених ділянках шкіри. По закінченні 6 годин зазначені петчі були вилучені, а через 18 годин інтенсивність кольору знову була виміряна за допомогою хромометра; значення Дельта b (Δb) були розраховані як різниця між одержаним значенням і базою. Самі учасники прикладали продукти до коричневих точок вранці і увечері протягом 10 днів, а хромометричні значення були повторно зняті через 3, 5, 7 і 10 днів. Схильність до руйнування кольору розраховувалася як процентна втрата

на день, а час прольоту часток визначався шляхом екстраполювання до 100% втрати кольору.

Активність DSE не залежить від носія доти, доки носій є переносником компонентів DSE на поверхню шкіри. Для проведення описуваних експериментів були використані п'ять різних носіїв, позначених як носії А, В, С, D, Е. Носій А являє собою незволожувальну, неосушувальну масляну емульсію (75% води), яку звичайно використовують для розчинення гідрофобних або гідрофільних інгредієнтів для перевірки їхньої дії на шкіру. Носій В є запатентованим засобом і являє собою масляну емульсію (62% води), що містить UVA, UVB сонцезахисні засоби (SPF 15).

Носій С є запатентованим засобом, неіонною, добре зволожуючою масляною емульсією (61%). Носій D є запатентованим безводним складом, який містить DSE, вбудовані в пористі частки найлону 12 (остаточна формула - менше 5% води). Носій Е є запатентованою, у високій мірі зволожуючою масляною емульсією (57% води).

У таблиці 1 показана дія 0,18% DMDAO + 0,06% SDS + 0,15% EDTA на ступінь перетворення рогового шару людської шкіри (тобто на час прольоту часток), як визначено зникненням ДНК на шкірі передпліччя. Носій А є контрольною масляною, неосушувальною, незволожувальною емульсією, розробленою як носій для перевірки дії матеріалів на шкіру.

Як видно з таблиці 1, у той час як час прольоту часток складав 13,0 днів тільки для носія А, добавка 0,18% DMDAO + 0,06% SDS + 0,15% EDTA знижувала згаданий час прольоту до 7,8 днів, що являє собою 40,0% зникнення ($p = 0,030$). Число учасників -11. Розходження між двома обробками, як визначено у результаті спарених студентських тестів, було статистично найбільш значимим при 97%-му рівні вірогідності.

В описі до патенту США №5720963 розкрита інформація, з якої випливає, що тільки використання такої поверхнево-активної речовини, як натрійлаурилсульфат може справити сприятливий вплив на старіючу шкіру. Однак механізм, за допомогою якого досягається даний позитивний ефект, цілком відрізняється від механізму, представленого у даному винаході. Позитивний ефект за патентом США №5720963 залежить від постійного руйнування бар'єра рогового шару, що є неприродним явищем, викликаним частковим видаленням і/або руйнуванням спеціального молекулярного улакування інтеркоренецитліпідів поверхнево-активними речовинами. Це травмує і викликає пошкодження шкіри. У згаданому патенті США зазначено, що постійні порушення в бар'єрі можуть досягатися за рахунок вбудовування "неповноцінних" цереброзидів в ліпідні шаруваті структури або шляхом утворення товстого лускатого шару, або рогового шару за рахунок стимулювання швидкого поділу епідермальних базових клітин палмітатом вітаміну А.

Навпаки, механізм за даним винаходом залучає до дії природні сили для злуцвання (а саме активацію ферменту протеази), що призводить до стимулювання відновлення епідермальної клітини. Комбінація інгредієнтів у складі за даним винаходом не викликає пошкодження шкіри, оскільки використовувані концентрації нижче критичної концентрації міцели поверхнево-активних речовин.

Як видно з аналізу інших речовин, наприклад, ретеноїдів і оксикислот, можна очікувати, що скорочення часу переносу часток у роговому шарі справляє сприятливий вплив, що виявляється в його омолодженні. Термін "омолоджуючий ефект" у контексті даного винаходу означає будь-яку трансформацію фізичних і функціональних змін, які відбуваються у шкірі в результаті властивого їй (тобто природного) старіння, викликаного протягом часу, або змін, викликаних впливом навколишнього середовища, а саме сонцем, погодними умовами або шкідливою дією хімічних речовин. Приклади сприятливого впливу включають, але не обмежуються наступним: зникають тонкі лінії і зморшки, нерівномірна пігментація, надмірна сухість, надмірна шорсткість, слабкість, втрата здатності утримувати вологу в роговому шарі, погіршена мікроциркуляція, втрата еластичності, пружності, зниження інтенсивності епідермального перетворення і вмісту дермальної вологи.

Таблиця 1

Обробка шкіри	Перетворення рогового шару Тривалість часу (дні)	Зниження часу перетворення (%)
Носій А	13	-----
Носій А+ DMDA/SDS/EDTA	7,8	40,0

Приклад 2

Виконували процедуру, ідентичну процедурі за прикладом 1, для приготування ділянок на шкірі, нанесення продукту і визначення часу прольоту часток. У таблиці 2 подані результати обробки, що полягає у нанесенні % 0,18% DMDAO + 0,06% SDS + 0,15% EDTA в носії В, здійснюваної один раз на день, у порівнянні з результатами обробки, здійснюваної два рази на день, на ступінь перетворення рогового шару людської шкіри, як визначено зникненням ДНК на шкірі передпліччя. Носій В є сонцезахисним складом.

Нанесення складу один раз на день (наприклад, уранці) знижувало час прольоту часток на 24,8% у порівнянні з необробленими контрольними ділянками шкіри ($p = 0,045$), тоді як нанесення складу два рази на день (наприклад, уранці та ввечері) знижувало час прольоту часток на 34,9% ($p = 0,005$). Таким чином, дворазове нанесення на поверхню шкіри продукту, що містить склад, запропонований даним винаходом, забезпечує більш ефективну омолоджуючу дію, ніж якби даний продукт наносився на поверхню шкіри один раз на день. Число учасників експерименту -10.

Таблиця 2

Обробка шкіри	Перетворення рогового шару	Зниження часу перетворення (%)
	Тривалість часу (дні)	
Без обробки	10,9	-----
Носій В+ DMDA/SDS/EDTA	8,2	24,8
Тільки вранішнє нанесення Носій В+		
DMDA/SDS/EDTA	7,1	34,9
Вранішнє та вечірнє нанесення		

Приклад 3

Виконували процедуру, ідентичну процедурі за прикладом 1, для приготування ділянок на шкірі, нанесення продукту і визначення часу прольоту часток. Експерименти проводилися для оцінки дії рН і концентрації DMDA/SDS/EDTA на ступінь перетворення рогового шару людської шкіри по визначенню зникнення ДНК на шкірі передпліччя. Зазначені матеріали були включені до складу носія А. Концентрація А 1X=0,18% DMDAO+0,06% SDS+0,15% EDTA при зазначеній концентрації рН; концентрація 2X являє собою подвоєну концентрацію. Число учасників експерименту -10. Результати, подані у таблиці 3, чітко демонструють, що дійсно існує залежність від концентрації DMDA/SDS/EDTA. При більш високій концентрації спостерігається більш високий ступінь росту інтенсивності перетворення при всіх значеннях рН. При цьому рН, що зросли, призводили до більш високих показників інтенсивності. Таким чином, враховуючи наявність ферментного проміжного ефекту, ступінь перетворення рогового шару залежить як від значень концентрацій, так й від величин рН.

Таблиця 3

Обробка шкіри	Перетворення рогового шару	Зниження часу перетворення (%)
	Тривалість часу (дні)	
Без обробки	18,9	-----
1X DMDA/SDS/EDTA, рН 5	15,0	20,6
2X DMDA/SDS/EDTA, рН 5	14,0	25,9
1X DMDA/SDS/EDTA, рН 6,5	14,9	21,2
2X DMDA/SDS/EDTA, рН 6,5	14,8	21,7
1X DMDA/SDS/EDTA, рН 8	13,1	30,7
2X DMDA/SDS/EDTA, рН 8	12,3	34,9

Приклад 4

Виконували процедуру, ідентичну процедурі за прикладом 1, для приготування ділянок на шкірі, нанесення продукту і визначення часу прольоту часток. Цей експеримент проводився для оцінки дії DMDA/SDS/EDTA, введених в носій D, запатентована безводна формула в якому DSA була вбудована в пористі частки найлону 12, які потім були додані до складу. Концентрація DSA у цій формулі позначена 2X, а продукт наносили на шкіру двічі на день. Число учасників експерименту - 12.

Таблиця 4

Обробка шкіри	Перетворення рогового шару	Зниження часу перетворення (%)
	Тривалість часу (дні)	
Без обробки	14,8	-----
Носій D	14,0	5,4
Носій D +2X DMDA/SDS/EDTA	10,8	27,4

Як показано в таблиці 4, при часі прольоту часток, що складає 14,8 дні для необроблених ділянок, один носій D не знижує часу прольоту часток до статично прийнятного рівня. Додавання 2XDMDA/SDS/EDTA до носія D знижує час прольоту часток до 10,8 дні, що являє собою зниження на 27,4%.

Приклад 5

Виконували процедуру, ідентичну процедурі за прикладом 1, для приготування ділянок на шкірі, нанесення продукту і визначення часу прольоту часток. Цей експеримент проводився для оцінки дії заміщення SDS відмінною від нього поверхнево-активною речовиною в DMDA/SDS/EDTA. Носієм у даному експерименті був носій E, який є запатентованою, у високому ступені зволожуючою масляною емульсією. Були приготовлені

чотири різні формули, у яких як база був використаний носій Е. У той час як DMDAO і EDTA були включені в їх концентрації в усіх чотирьох формулах, SDS був заміщений еквімолярними концентраціями або амфотерної поверхнево-активної речовини (кокоамідопропілгідроксисульфату), або іонної поверхнево-активної речовини (C₉-C₁₉ моноалкілфосфату). Продукт наносили двічі на день; число учасників експерименту - 20.

Таблиця 5

Обробка шкіри	Перетворення рогового шару Тривалість часу (дні)	Зниження часу перетворення (%)
Без обробки	19,3	-----
Носій Е+DMDAO+натрійдодецилсульфат+EDTA	17,2	10,5
Носій Е+DMDAO+кокоамфодіацетат+EDTA	19,9	-3,3
Носій Е+DMDAO+децилполіглюкоза+EDTA	18,4	4,3
Носій Е+DMDAO+кокоамідопропілгідроксисульфат+EDTA	17,8	7,3
Носій Е+DMDAO+моноалкілфосфат+EDTA	17,5	9,0

Як видно з таблиці 5, комбінація DMDA+SDS+EDTA знижує час прольоту часток у роговому шарі на 10,5% (у порівнянні з необробленим станом $p=0,031$). Заміщення SDS цвіттер-іонною поверхнево-активною речовиною кокоамідопропілгідроксисульфатом також знижує час прольоту часток (7,3% зниження, у порівнянні з необробленим станом $p=0,045$), так само як і аніонною поверхнево-активною речовиною моноалкілфосфатом (9,0% зниження, у порівнянні з необробленим станом $p=0,017$). Навпаки, амфотерна поверхнево-активна речовина кокоамфодіацетат не знижує часу прольоту часток (-3,3% зниження, у порівнянні з необробленим станом $p=0,348$). В однаковій мірі, неіонна поверхнево-активна речовина децилполіглюкоза також не знижує часу прольоту часток (4,3% зниження, у порівнянні з необробленим станом $p=0,451$). Не існує статистичного розходження між формулою, що містить SDS і кокоамідопропілгідроксисульфат ($p=0,209$) або моноалкілфосфат (MAP) ($p=0,253$). Зрештою, слід зазначити, що у той час, як будь-яка інша аніонна поверхнево-активна речовина (MAP) і цвіттер-іонна поверхнево-активна речовина (кокоамідопропілгідроксисульфат, що має аніонний характер при перевіреному pH) дійсно використовується замість SDS за даним винаходом, амфотерні або неіонні поверхнево-активні речовини (кокоамфодіацетат і децилполіглюкоза), які були випробувані, виявилися не придатними для заміщення SDS.

Приклад 6

Як встановлено, активація протеази рогового шару призводить до руйнування коренеоциту та підвищення інтенсивності перетворення рогового шару. Оскільки втрата води через роговий шар здійснюється шляхом її витікання через інтеркорнеальні ліпідні шаруваті структури, виміри трансепідермальної втрати води (TEWL) були проведені для демонстрації ступеня ослаблення бар'єра. Експеримент проводився для оцінки гострих (тобто короткочасних) впливів концентрацій DMDA/SDS/EDTA pH формули на трансепідермальну втрату води (TEWL). Експеримент включав нанесення складів на ніч під оклюзивними шкірними петчами. На ділянки передплічч людини були встановлені на ніч петчі із зазначеними складами. Потім петчі були видалені, а по закінченні 6 годин була зміряна трансепідермальна (TEWL) втрата води з використанням приладу ServoMed для виміру випару. Дані подані у вигляді % збільшення TEWL у порівнянні з базовими значеннями, що відображають ситуацію до нанесення складів. Зазначені матеріали були введені в носій А. 1X концентрація = 0,18% DMDAO, 0,06% SDS і 0,15% EDTA при зазначеному значенні pH; 2X - це подвоєні зазначені концентрації. Число учасників експерименту - 10. Дані, подані у таблиці 6, ясно показують, що при використанні даної гострої оклюзивної випробної дії спостерігалася залежність від концентрації DSE, при цьому відзначалося, що більш висока концентрація призводила до маргінального збільшення TEWL при всіх значеннях pH.

Таблиця 6

Обробка шкіри	Збільшення TEWL у порівнянні з базовими величинами (%)
Носій А, pH 5	9,9
1X DMDA/SDS/EDTA, pH 5	14,7
2X DMDA/SDS/EDTA, pH 5	15,1
Носій А, pH 6,5	17,7
1X DMDA/SDS/EDTA, pH 6,5	18,8
2X DMDA/SDS/EDTA, pH 6,5	21,0
Носій А, pH 8	7,3
1X DMDA/SDS/EDTA, pH 8	22,7
2X DMDA/SDS/EDTA, pH 8	23,7

Приклад 7

Ефективність наявності комбінації 0,18% DMDAO, 0,06% SDS і 0,15% EDTA в носії В була виміряна за її сприятливим впливом на шкіру обличчя. Після проведення базових вимірів учасники експерименту наносили продукт на обличчя двічі на день протягом 28 днів, після чого були проведені повторні виміри. Вологість шкіри

вимірювали за допомогою приладу Nova Dermal Phase Meter (імпеданс), TEWL вимірювали за допомогою пристрою ServoMed для визначення ступеня випару, пружність вимірювали за допомогою цитометра 474 (значення RO), кількість зморщок у куті очної щілини - за допомогою аналізу зображення Silfo реплік, структуру шкіри у куті очної щілини та її шорсткість вимірювали за допомогою аналізу зображення Silfo реплік (значення RO). Продукт не наносився того ранку, протягом якого проводилися виміри. Число учасників експерименту - 9. З таблиці 7 випливає, що дана композиція збільшує зволоженість шкіри на обличчі, поліпшує водний бар'єр (тобто знижує TEWL), підвищує пружність, структуру шкіри в куточку очної щілини, а також знижує кількість зморщок навколо кута очної щілини. Слід відзначити те, що при миттєвих діях комбінації DMDAO/SDS/EDTA (при нанесенні в оклюзивних петчах на ніч) відбувається ослаблення рогового шару, що призводить до збільшення TEWL (таблиця 6), при цьому тривала дія складу за даним винаходом при нанесенні його на шкіру обличчя призводить до формування рогового шару, що відрізняється поліпшеними функціональними ознаками і здоров'ям, забезпечуючими поліпшений бар'єр, що пояснюється зниженням втрати вологи шкірою обличчя. Це додатково підтверджує висновок, що механізми, згідно з якими діють запропоновані у винаході комбінації DMDAO/SDS/EDTA, відрізняються від механізмів рівня техніки, які постійно підвищують TEWL. Постійне підвищення TEWL супроводжується постійним пошкодженням шкіри, що стимулює самовідновлення.

Таблиця 7

Сприятлива дія на шкіру	Поліпшення у порівнянні з базовим станом (%)	Значення р у порівнянні з базовим станом
Зволоження (куточки очей)	21,6	0,001
Зволоження (щоки)	14,5	0,003
TEWL (щоки) (знижені)	10,8	0,028
Пружність (щоки), Ro	11,1	0,103
Шорсткість, куточки очей, Ra	9,9	0,012
# Зморшки, куточки очей	9,8	0,007

Був здійснений ще один вид безперервних досліджень, що демонструє сприятливу дію на шкіру обличчя комбінації 0,18% DMDAO, 0,06% SDS і 0,15% EDTA у складі носія C Нодій С є зволожувальним складом.

Після проведення базових вимірів 13 чоловік висловили згоду добровільно наносити продукт на шкіру обличчя два рази на день (уранці і ввечері). Продукт не наносився того ранку, коли проводилися виміри. На додаток до вимірів, описаних при здійсненні експерименту у таблиці 7, експерт класифікував серйозність стану зморщок і тонких ліній навколо очей (модифікована бальна система оцінки Packman), при цьому на щоках проводилися випробування D'Squames. Дослідження D'Squames (Cuderm Corp., Dallas, Texas) оцінюють стан шкіри шляхом нанесення стрічки на шкіру та відривання стрічки від шкіри (стрічкове відшарування). Якість і кількість налипшої на стрічці шкіри згодом визначали за допомогою комп'ютерних досліджень зображення. Дана технологія добре відома з рівня техніки, що відноситься до оцінки виміру стану шкіри. D'Squames оцінювалися для тонких і грубих лусочок. Результати поліпшення шкіри обличчя після 28-денного періоду обробки подані в таблиці 8. Результати ясно показують статистично підтверджені поліпшення, що стосуються зволоженості, зрослої цілісності бар'єра рогового шару (тобто пониженого TEWL), поліпшеної еластичності, зниження кількості зморщок і тонких ліній, а також зменшення лусочок.

Таблиця 8

Сприятлива дія на шкіру	Поліпшення у порівнянні з базовим станом (%)	Значення р у порівнянні з базовим станом
Зволоження (куточки очей)	30,8	0,00
Зволоження (щоки)	26,7	0,00
TEWL (щоки) (знижені)	36,1	0,00
Зморшки навколо очей (класифікація експерта)	39,6	0,000
Зморшки навколо очей (репліка)	11,7	0,003
D'Squames (лусочки на щоках)	77,2	0,002

Еластичність
(щоби)

13,4

0,01

Приклад 8

Було також встановлено більш довгострокову сприятливу дію складу за даним винаходом. Тридцять учасників експерименту регулярно уранці і ввечері наносили продукт (комбінацію з очищувального і дезінфікуючого складу/маски/тонера і зволожувального засобу) на шкіру, виконуючи звичайну процедуру догляду за шкірою. Зазначені продукти включали повну 2,84X концентрацію активних інгредієнтів за даним винаходом із заміною SDS на MAP.

Процес сприятливої дії складу за винаходом на шкіру учасників експерименту просліджувався і керувався по комп'ютеру на початку досліджень, потім протягом 2,4, 6 і 8 тижнів. Оцінювався його вплив на шкіру обличчя і шию щодо їх зволоженості, ступеня осушення, наявності поверхневих тонких ліній, зморщок у куточках очей, пружності, гладкості, м'якості, чистоти, текстури шкіри шиї, бар'єра шкіри, яскравості шкіри, а також рівномірності тону.

Зволоженість обличчя і шиї оцінювалися, використовуючи виміри повного опору (імпедансу), виміру питомої електропровідності за допомогою вимірювального приладу Nova Dermal Phase Meter. Ступінь осушення, поверхневі тонкі лінії, гладкість, м'якість, яскравість шкіри і рівномірність тону були визначені за допомогою сортувального пристрою, принцип роботи якого базувався на використанні відградуваної візуальної аналогової шкали з ціною поділу від 1 до 10. Гладкість і м'якість оцінювали, використовуючи методику дотикальних досліджень за допомогою сортувального пристрою. Тонкі поверхневі лінії підраховувалися, а інтенсивність цих ліній оцінювалася в основному відповідно до способу Raskman-Gans (журнал *Sos. Cosmetic Chem.*, 29:70 (1978)), шляхом обтяженого відшаровування. Ступінь осушення, яскравість шкіри і рівномірність тону були визначені за допомогою сортувального пристрою, принцип дії якого базувався на використанні відградуваної візуальної аналогової шкали з ціною поділу від 1 до 10.

Пружність оцінювали за допомогою Hargens балістомера твердості, пристрою для оцінки еластичності і пружності шкіри шляхом кидання невеличкого тіла на шкіру та реєстрації піків його перших двох рикошетів. При зростанні пружності та еластичності другий пік буде меншим у порівнянні з першим. Чистоту шкіри оцінювали, використовуючи Minolta Chromameter, що вимірює усе світло, відбите від шкіри, у порівнянні з кількістю червоного і коричневого/жовтого світла. Ці виміри математично аналізуються для визначення чистоти шкіри.

Бар'єр шкіри або TEWL (транспідермальну втрату води) вимірювали, використовуючи прилад, що реєструє ступінь випару (Servo Madr. Register Evaporimeter EPI), у якому використовується щуп для виміру водяної пари, що залишає поверхню шкіри.

Зморшки у куточках очної щілини і текстура шкіри шиї оцінювалися шляхом порівняння шкіри з силіконовими репліками (негативний відбиток), виготовленими з базової шкіри індивідуума. Оброблені силіконові репліки оцінювалися за допомогою комп'ютерного аналізу зображення для визначення числа і глибини зморщочок, у порівнянні з репліками у необробленому стані.

Як показано у Табл.9, подано прогресуюче поліпшення для більшості параметрів стану шкіри протягом 8 тижневих досліджень. Невеличке збільшення бар'єра шкіри статистично не враховувалося через свою незначність.

Таблиця 9

Позитивний ефект	Поліпшення стану шкіри у порівнянні з базовим, (%)			
	2 тижня	4 тижня	6 тижнів	8 тижнів
Зволоженість шкіри обличчя	18,1	27,1	30,8	39,9
Зволоженість шиї	14,2	30,1	36,2	43,3
Ступінь осушення	28,1	33,7	39,2	50,8
Поверхневі тонкі лінії	17,5	20,8	28,6	34,7
Зморшки в куточку очної щілини	11,7	22,3	29,5	36,5
Пружність	10,7	17,3	18,3	24,6
Гладкість	26,4	38,6	50,7	64,1
М'якість	30,4	63,2	82,0	98,6
Чистота	3,8	6,7	7,2	7,9
Текстура шкіри шиї	3,7	8,6	14,7	28,3
Бар'єр шкіри	0,8	3,1	3,9	4,2
Яскравість шкіри	5,7	12,6	20,3	26,1
Рівномірність тону	6,1	16,1	16,0	26,1

Поряд з описаними вище прикладами винаходу слід мати на увазі, що традиційний рівень техніки може включати різні модифікації окремих об'єктів.