

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991766 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2018.03.23

(51) Int. Cl. *A61Q 17/00* (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)
A61K 31/592 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 00386/17

(32) 2017.03.24

(33) СН

(86) РСТ/ЕР2018/057416

(87) WO 2018/172511 2018.09.27

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
АЛЬБАРАНО ТЕО (СН)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение направлено на новые композиции, содержащие синергетическую комбинацию витамина D3 или его производного или предшественника и гиалуроновой кислоты или ее производного, инкапсулированную в коллоидную систему-носитель на основе липидов (предпочтительно везикулы на основе липидов, такие как липосомы, ниосомы, трансферосомы), и составы на их основе для местного применения, а также их применение в предупреждении и/или лечении воспаления кожи и слизистых оболочек, особенно в предупреждении и/или лечении фотоповреждения кожи, в частности в предупреждении и/или лечении эритемы кожи (воспаления кожи) и актинического кератоза, а также меланомного рака кожи.

A1

201991766

201991766

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на новые композиции, содержащие синергетическую комбинацию
5 витамина D или его производного или предшественника и гиалуроновой кислоты или ее производного, инкапсулированную в коллоидную систему-носитель на основе липидов (предпочтительно везикулы на основе липидов, такие как липосомы, ниосомы, трансферосомы), и составы на их основе для местного применения, а также их применение в предупреждении и/или лечении воспаления кожи и слизистых оболочек, особенно в предупреждении и/или лечении фотоповреждения кожи, в частности, в предупреждении и/или лечении эритемы кожи (воспаления кожи) и актинического кератоза, а также немеланомного рака кожи.
10

Уровень техники

Нарушения состояния кожи в соответствии с ICD-10 (International Classification of Diseases, Version 2016) включают (a) группу состояний, при которых кожа воспаляется, образует пузыри и покрывается коркой,
15 становится толстой и шелушащейся (включая экзему, вызывающую жжение и зуд, возникающие в течение длительного периода времени), (b) любой тип воспаления кожи, (c) воспалительный процесс, влияющий на кожу (с признаками красной сыпи, зуда и образования пузырей), например, контактный дерматит, атопический дерматит, себорейный дерматит и псориаз, и (d) зудящий папуловезикулярный дерматит, возникающий как реакция на многие эндогенные и экзогенные средства. Фотоповреждение кожи (в соответствии с ICD-10 версия 2016) описывают как нарушение состояния кожи, вызванное ультрафиолетовыми лучами диапазона «А» (UVA) и ультрафиолетовыми лучами диапазона «В» (UVB) со следующими основными симптомами: атрофия кожи, диспигментация кожи (пятна/точки), фотодерматит (эритема: воспаленная, покрасневшая кожа), телеангиэктазия (купероз) и актинический кератоз. UVB-излучение с длиной волны 280–315 нм обеспечивает энергию, необходимую коже для выработки витамина D3, но также является основным мутагеном, который проникает через эпидермальный слой кожи, приводя к мутациям ДНК, что может привести к раку кожи (немеланомный рак кожи (NMSC) и меланома). Такие мутации могут быть клинически связаны со специфическими признаками фотоповреждения, такими как увеличение количества эластина и дефектов коллагена, приводящих к атрофии кожи. UVA-излучение с длиной волны 315–400 нм способно проникать глубже в кожу по сравнению с UVB-лучами
20 и, таким образом, может повреждать как эпидермальный, так и дермальный слои. При постоянном воздействии UVA-излучения размер слоя дермы будет уменьшаться, вызывая атрофию кожи. Потенциальные повреждения включают расширенные или разрушенные кровеносные сосуды, вызывающие телеангиэктазию (купероз) или косвенные повреждения клеточной ДНК, а также липидов и белков кожного барьера в результате образования активных форм кислорода (ROS), которые являются цитотоксическими.
25 Воздействие как UVA-, так и UVB-излучения также может привести к воспалению и вазодилатации, которые клинически проявляются как телеангиэктазия (купероз) и фотодерматит (эритема, приводящая к

30

35

воспалению и покраснению кожи), диспигментация (пятна/точки) и другие нарушения состояния кожи [см., например, 1, 2, 3].

В воспаленной ткани кожи присутствуют высокие концентрации активных форм кислорода (ROS), таких как оксид азота. Оксид азота (NO) дополнительно реагирует с кислородом (O_2) с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$). Пероксинитрит и продукты его разложения в результате реакции с CO_2 (NO_2^- и CO_3^-) являются чрезвычайно цитотоксическими в результате окисления липидов, белков и ДНК в эпидермисе.

Были предложены различные подходы для предупреждения воспалений кожи, таких как фотоповреждение и его эффекты, включая использование витаминов, например витамина D3 и его производных и предшественников, а также гиалуроновой кислоты и т. п.

Витамин D представляет собой группу жирорастворимых витаминов, при этом витамин D3 (или холекальциферол) и витамин D2 (или эргокальциферол) являются наиболее важными представителями для человека. Как правило, витамин D3 получают путем фотолиза 7-дегидрохолестерина (или 7-DHC, который преимущественно обнаруживается в спинном мозге и базальном слое верхнего слоя кожи при приблизительно $25\text{--}50\text{ мкг/см}^2$) с помощью UVB-излучения [см., например 4-7, фигура 1] с получением предшественника провитамина D3, который затем термически изомеризуется с получением витамина D3. Известно, что образование витамина D3 в коже существенно снижается в процессе старения (не более 75 вес. % в возрасте 70 лет). Витамин D3 и его предшественники и производные являются очень биологически активными. Например, предшественник 7-DHC обладает способностью связывать реакционно-способные виды кислорода, представляющие собой NO, и, таким образом, обеспечивает избежание избыточного образования цитотоксического пероксинитрита в верхних частях кожи, предупреждая неразрешимую проблему (порочный круг) воспаления кожи с клеточными повреждениями кожи [фигуры 2, 3]. Витамин D3 принимает участие во многих процессах, включая минерализацию костей, рост костей и ремоделирование костной ткани, модуляцию роста клеток, нервно-мышечную и иммунную функции и другие. Также предполагалось, что некоторые аналоги витамина D3 (например, 25-гидроксивитамин-D3 или кальцидиол, 1,25-дигидроксивитамин-D3 или кальцитриол, кальципотриол; см., например 8, 9, 10, фигура 3) могут использоваться для местного применения для лечения состояний кожи, включающих псориаз [см., например 11, 12, 13, 14]. Кроме того, недавние исследования с использованием генетически модифицированных мышей, которые проявляют измененный минеральный гомеостаз вследствие высокой активности витамина D3, показали признаки преждевременного старения, которые включают замедленный рост, остеопороз, атеросклероз, эктопическую кальцификацию, иммунологический дефицит, общую атрофию кожи и органов. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что сывороточный кальцидиол может быть связан с повышенным риском хронических заболеваний, связанных со старением, включая рак. Витамин D также вовлечен в восстановление кожного барьера [см., например 15, фигура 2], поддерживая иммунную защиту против микроорганизмов и защищая здоровую микрофлору [см., например, 16], витамин D3 также уменьшает воспаление, поддерживая состояние кожи, и участвует в заживлении ран [см., например. 17-20] и защите кожи от фотоповреждения [см., например, 21-25, фигуры 2, 3]. Предполагается, что протекание везде местного образования витамина D в коже, сопровождающегося

потемнением кожи, является наиболее важным механизмом защиты кожи от фотоповреждения [см., например, 26].

5 Гиалуроновая кислота (НА) представляет собой линейный полисахарид с повторяющимися дисахаридными звеньями, состоящий из глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, и является одним из основных веществ в матрице, в которое встроены клетки и волокнистые составные части матрицы, такие как коллаген и эластин [см., например, 27, 28, фигура 2]. НА обладает чрезвычайно высокой способностью связывать воду [см., например, 29] и в значительной степени способствует поддержанию внеклеточного пространства и контролю гидратации тканей, выступая в качестве увлажнителя [см., например, 30]. Известно, что сшивание полимерных цепей НА превращает раствор НА в гель. Молекулы сшивающего средства связывают отдельные цепи полимера НА, образуя сеть, которая макроскопически проявляется в виде гелевой массы. Предполагается, что НА играет ключевую роль в регенерации тканей [см., например, 31, 32, фигура 2].

Однако несмотря на наличие многочисленных составов для лечения кожи, которые предложены на рынке, все еще существует высокая потребность в составах, с помощью которых можно предупреждать и/или подвергать лечению общие симптомы воспаления кожи, особенно фотоповреждение, а именно пораженную кожу и, даже больше, предупреждать с большей эффективностью повреждения кожи, вызванные воздействием солнечного излучения, особенно UV-излучения.

20 Авторы настоящего изобретения обнаружили, что витамин D3 или его производное или предшественник, предпочтительно предшественник, такой как 7-дегидрохолестерин (7-DHC) или его производное, могут быть составлены в комбинации с НА в виде стабилизированного коллоида. Эта коллоидная система-носитель проявляет синергетическое действие при лечении и предупреждении воспаленной кожи, особенно фотоповреждения кожи, например, атрофии кожи, диспигментации кожи (пятна/точки), фотодерматита (эритемы: воспаленной и покрасневшей кожи), телеангиэктазии (купероза) и предупреждении воздействия UV-излучения для избежания образования эритемы кожи и актинического кератоза [фигура 25 2].

Таким образом, авторами настоящего изобретения предусмотрена новая композиция, содержащая витамин D3 или его производное или предшественник, предпочтительно предшественник, такой как 7-DHC или его производное, и НА или ее производные, необязательно в комбинации с дополнительными вспомогательными средствами, инкапсулированные в коллоидную систему-носитель на основе липидов (предпочтительно везикулы на основе липидов, такие как липосомы, ниосомы, трансферосомы) для обеспечения проникновения и локализованной доставки стабилизированного витамина D3 или его производного или предшественника, предпочтительно предшественника, такого как 7-DHC или его производного в верхние слои кожи.

35 Два активных вещества, объединенные для местного применения, способны синергетически воздействовать непосредственно в верхних слоях кожи на основные нарушения состояния воспаленной кожи, особенно при фотоповреждениях, в частности при симптоме в соответствии с ICD-10, вызванном воздействием солнечного излучения и особенно воздействием UV-излучения в отношении незащищенных и

поврежденных участков кожи. Таким образом, с помощью новой композиции согласно настоящему изобретению можно преодолеть недостатки предшествующего уровня техники. Дополнительные семь вспомогательных средств будут действовать синергетически с двумя активными веществами и обеспечивать оптимальную эффективность для предупреждения и/или лечения описанных нарушений состояния 5 кожи. Описанная композиция (и составы на ее основе) обеспечит новый подход для предупреждения и/или лечения большинства нарушений состояния воспаленной кожи, поврежденной воздействием солнечного излучения и особенно UV-излучения кожи [фигуры 2, 3].

Краткое описание изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение направлено на новую композицию (также называемую композицией согласно настоящему изобретению), содержащую синергетическую комбинацию по меньшей 10 мере одного из витамина D3 или его производного или предшественника, **предпочтительно** предшественника, такого как **7-DHC** или его производное, и по меньшей мере одного из НА или ее производного, инкапсулированную в коллоидную систему-носитель на основе липидов (для обеспечения оптимального проникновения через кожу и стабилизации витамина D3 или его предшественника или производного), 15 и подходящие составы на их основе. Посредством инкапсулирования в масляной (или липидной) фазе витамин D3 или его предшественник или производное (и, в частности, 7-DHC или его производное) стабилизируются, и устраняются нежелательные реакции (такие как окисление или другие реакции разложения). Коллоидная система-носитель на основе липидов обеспечивает проникновение витамина D3 (и неактивных предшественников витамина D3, таких как 7-DHC или его производное) в верхние слои 20 кожи, где они проявляют свою активность (после преобразования в активную форму витамина D3 при воздействии UVA- и UVB-излучения).

В предпочтительном варианте осуществления витамин D3 является предшественником витамина D3, таким как 7-DHC или его производное, и композиция согласно настоящему изобретению содержит предшественник витамина D, такой как 7-DHC или его производное, в комбинации с НА или ее производным, инкапсулированные в коллоидную систему-носитель на основе липидов. Витамин D (и, в част- 25 ности, предшественник витамина D3, такой как 7-DHC или его производное) предпочтительно присутствует в коллоидной системе-носителе в конечной концентрации от 0,01 до 0,5 вес. %.

В других вариантах осуществления композиция дополнительно содержит один или более, предпочтительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, дополнительных компонентов, выбранных из витамина А (предпочтительно ретинилпальмитата), по меньшей мере одного из витамина В, витамина С (предпочтительно L-аскорбиновой кислоты) и витамина Е (предпочтительно ацетата токоферола). Предпочтительно композиция дополнительно содержит одно или более, наиболее предпочтительно все, из (i) ретинилпальмитата (витамина А), (ii) рибофлавина (витамина В2), (iii) никотиамида (витамина В3), (iv) декспантенола (провитамина В5), (v) фолиевой кислоты (витамина В9), (vi) L-аскорбиновой кислоты (витамина С) и (vii) 35 ацетата токоферола (витамина Е).

В другом конкретном варианте осуществления коллоидная система-носитель на основе липидов представляет собой липосомальную систему-носитель (предпочтительно везикулу на основе липидов, напри-

мер, липосому, ниосому, трансферосому) состоящую из по меньшей мере одного фосфолипида и по меньшей мере одной жирной кислоты. Предпочтительно коллоидная система-носитель на основе липидов содержит, например, одно или более из лецитина, линоленовой кислоты, линолевой кислоты, фосфатидилхолина и каприлового/капринового триглицерида.

- 5 В предпочтительном варианте осуществления коллоидный носитель на основе липидов (например, везикула на основе липидов, такая как липосома, ниосома, трансферосома) содержит синергетическую комбинацию 7-DHC и НА в комбинации с двумя липофильными средствами: ретинилпальмитатом (витамин А), ацетатом токоферола (витамин Е), и пятью гидрофильными средствами: рибофлавином (витамин В2), никотиномидом (витамин В3), декспантенолом (провитамин В5), фолиевой кислотой (витамин В9), L-аскорбиновой кислотой (витамин С).

- Липофильные средства инкапсулированы в двухслойной или мультислойной системе, при этом гидрофильные средства инкапсулированы в водной фазе. Таким образом, в одном варианте осуществления композицию согласно настоящему изобретению получают посредством (i) инкапсулирования витамина D3 (и, в частности, предшественника витамина D3, такого как 7-DHC или его производное) в масляной (или липидной) фазе коллоидной системы-носителя на основе липидов при значениях, соответствующих комнатной температуре, и (ii) отдельного получения НА в водной фазе. Композиции получают путем эмульгирования водной фазы в масляной (или липидной) фазе (посредством смешивания или самопроизвольного объединения при комнатной температуре). Предпочтительно частицы будут характеризоваться диаметром 10-500 нм, более предпочтительно 10-300 нм, наиболее предпочтительно 20-150 нм.

- 20 В дополнительном аспекте композиция согласно настоящему изобретению находится в форме различных составов, подходящих для местного или трансдермального введения и введения через слизистые оболочки. Такие составы для местного применения содержат фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, а также дополнительные вспомогательные средства, такие как буферные средства, консерванты и т. п. Типичные составы включают гидрогели, лиогели, гидролосьоны, липолосьоны, крема, мази и т. п.

- В дополнительном аспекте настоящее изобретение направлено на применение композиции согласно настоящему изобретению (и составов для местного применения на ее основе) в предупреждении и/или лечении симптомов фотоповреждения кожи, в частности, в предупреждении и/или лечении атрофии кожи, диспигментации кожи (пятна/точки), фотодерматита (эритема: воспаленная и покрасневшая кожа), телеангиэктазии (купероза), предупреждении фотодерматита (эритемы: воспаления кожи), актинического кератоза и защите кожи от UVA- и UVB-излучения.

Краткое описание графических материалов

- Фигура 1: достаточные концентрации неактивного предшественника 7-DHC транспортируются в форме коллоида на основе липида в соответствии с настоящим изобретением в верхние слои кожи, где он превращается в активный витамин D3 при воздействии UVA- и UVB-излучения.

Фигура 2: 7-DHC в масляной (или липидной) фазе и гиалуроновая кислота (HA) в водной фазе включены в коллоидную систему-носитель, которая обеспечивает проникновение в верхние слои кожи. Посредством активации и синтеза витамина D3 из 7-DHC может быть заблокирован путь повреждения кожи солнечным светом в диапазоне UVA/UVB-излучения. Неактивный 7-DHC защищен от окислительных процессов посредством инкапсулирования в систему-носитель и, кроме того, активируется только в целевых верхних слоях кожи, обладая сильным действием с устранением цитотоксических ROS в виде пероксинитритов, образующихся в результате процессов окисления нитратов. Эта функция поглотителя образующихся NO в избытке позволяет защищать кожу от повреждений, вызванных UVA/UVB-излучением.

10 Фигура 3: путь 7-DHC в отношении сильной противовоспалительной активности в верхних слоях кожи после активации до витамина D3.

Подробное описание

В первом аспекте настоящее изобретение направлено на новую композицию, далее в данном документе также называемую композицией согласно настоящему изобретению, содержащую синергетическую комбинацию по меньшей мере одного из витамина D3 или его предшественника или производного, предпочтительно предшественника, такого как 7-дегидрохолестерол (7-DHC) или его производного, и по меньшей мере одного из HA или ее производного, инкапсулированную в коллоидную систему-носитель на основе липидов (предпочтительно везикулы на основе липидов, такие как липосомы, ниосомы, трансферосомы) и подходящие составы на их основе для местного применения. Все определения и варианты осуществления, указанные далее в данном документе, применяются к композициям (и составам для местного применения) согласно настоящему изобретению и их путям применения (если не указано иное). Термин «для местного применения», используемый в данном документе, относится к применению по отношению к любой части кожи и слизистых оболочек, включая слизистые оболочки глаз. Термин «фотоповреждение», используемый в данном документе, относится к определению согласно ICD-10 2016 и описывается как нарушение состояния кожи, вызванное воздействием солнца и UVA- и UVB-излучением. Термин «синергетический» при использовании по отношению к композициям согласно настоящему изобретению означает, что терапевтический эффект комбинации средств больше, чем сумма эффектов отдельных средств в комбинации.

Термин «витамин D», используемый в данном документе, относится к любой из форм с антирахитической активностью, известных из уровня техники, которая является подходящей для применения в пищу, например, витамину D₁, витамину D₂, витамину D₃, витамину D₄, витамину D₅, витамину D₆ и витамину D₇. Предпочтительным является «витамин D3», используемый в данном документе, который относится к витамину D3, а также к предшественнику витамина D3, такому как 7-DHC (провитамин D3) или его производному, или производному витамина D3, такому как 25-гидроксивитамин D3 или 1α,25-дигидроксивитамин D3, в том числе 1α-гидроксивитамин D3, который активирует рецептор витамина D или который может быть превращен в процессе метаболизма в организме человека в соединение, которое активирует рецептор витамина D. Предпочтительным является 7-DHC. Витамин D, предпочтительно витамин D3 и его предшественник 7-DHC применяют в концентрациях 10000 ME – 50000 ME и 0,01-

4 вес. %. Предпочтительная концентрация составляет от 0,01 до 3 вес. %, более предпочтительно от 0,01 до 0,75 вес. %, наиболее предпочтительно от 0,01 до 0,5 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Термин «гиалуроновая кислота» (также известная как гиалуронан, гиалуронат или HA), используемый в данном документе, относится к несulfатированному гликозаминогликану, состоящему из повторяющихся дисахаридных звеньев N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) и глюкуроновой кислоты (GlcUA), связанных друг с другом чередующимся бета-1,4 и бета-1,3 гликозидными связями. Термин «гиалуроновая кислота» или «HA», используемый в настоящей заявке, относится к HA или солям HA, например, среди прочих, натриевым, калиевым, магниевым и кальциевым солям. Термин «гиалуроновая кислота» или «HA» включает как природные, так и синтетические формулы и комбинации таких природных и синтетических формул, включающих их солевые формы. HA и ее фракции с различным размером молекулы и ее соответствующие соли применялись в качестве лекарственных препаратов, особенно при лечении артропатий, в качестве вспомогательного и/или замещающего средства для природных органов и тканей, особенно в офтальмологии и косметической хирургии, и в качестве средств для косметических препаратов. Продукты на основе HA также были разработаны для использования в ортопедии, ревматологии и дерматологии. Высокомолекулярные (MW) фракции HA характеризующиеся средней MW от приблизительно 1 до приблизительно 1,5 МДа, широко известны как обеспечивающие превосходные увлажняющие свойства в косметических композициях, таких как лосьоны и крема. Отмечалось, что фракции HA с очень низкой MW обладают большей способностью проникать через кожный барьер. В предпочтительных вариантах осуществления сшивающее средство (например, диглицидиловый эфир 1,4-бутандиола (BDDE) и т. п.) может использоваться для связывания полимерных цепей HA друг с другом, превращая жидкие растворы HA в гели. Таким образом, в конкретном варианте осуществления HA находится в форме геля, полученного посредством сшивания полимерных цепей HA (посредством первичной гидроксильной группы ($-\text{CH}_2\text{OH}$) и/или вторичных гидроксильных групп ($-\text{CHOH}$) в мономерном звене HA), при этом сшитая HA с низкой молекулярной массой обладает высокой способностью удерживать воду в коже. HA для применения в настоящем изобретении предпочтительно характеризуется низкой MW, например, от 4 кДа до 50 кДа, в сочетании с более высокой MW не более 200000 кДа. Как правило, HA применяют в концентрации от 0,01 до 8 вес. % (или 80 мг/мл), предпочтительно от 0,01 до 5 вес. % (или 50 мг/мл), более предпочтительно от 0,01 до 4 вес. % (или 40 мг/мл), наиболее предпочтительно от 0,01 до 3 вес. % (или 30 мг/мл). Наиболее предпочтительная общая концентрация HA составляет 3 вес. %, предпочтительно в виде смеси HA с самой низкой молекулярной массой 4-5 кДа, HA с молекулярной массой от низкой до средней или средней молекулярной массой 40-50 кДа и HA с высокой молекулярной массой 50000-200000 кДа. (вес. %). Предпочтительно отношение HA с самой низкой молекулярной массой 4-5 кДа к HA со средней молекулярной массой 40-50 кДа к HA с высокой MW 50000-200000 кДа (1-10) составляет: (0,1-2): (0,1-2), предпочтительно (2-6): (0,5-1,5): (0,5-1,5), наиболее предпочтительно приблизительно 4: приблизительно 1:приблизительно 1 (или приблизительно равное вес. % HA со средней и высокой MW). Таким образом, наиболее предпочтительной является 3 вес. % смесь HA, содержащая 2 вес. % HA с низкой молекулярной массой 4-5 кДа, 0,5 вес. % HA с молекулярной массой от низкой до средней или средней молекулярной массой 40-50 кДа и 0,5 вес. % HA с высокой молекулярной массой 50000-200000 кДа.

Вместе с витамином D, таким как витамин D3, таким как 7-DHC, НА характеризуется синергетическим действием в отношении гидратации эпидермиса и также в отношении иммунозащитного действия [см., например 33, 34, 35, 36 фигуры 2, 3]. НА вместе с витамином D3, таким как 7-DHC, обладает синергетическим физико-химическим механизмом действия на кожу, которая подверглась фотоповреждению.

- 5 Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению содержит 7-DHC в масляной фазе в коллоидной системе-носителе и НА в качестве активного вещества в водной фазе коллоидной системы-носителя. Две фазы получают отдельно и затем объединяют с образованием коллоидной системы-носителя на основе липидов.

- Кроме того, было обнаружено, что 7-DHC также служит в качестве дополнительного активатора допол-
10 нительных компонентов (далее также называемых вспомогательными средствами), которые особенно эффективны для предупреждения и/или лечения фотоповреждения. В частности, было установлено, что с помощью композиций, дополнительно содержащих один или более компонентов, выбранных из витами-
на А (предпочтительно ретинилпальмитата), по меньшей мере одного из витамина В, витамина С (пред-
почтительно L-аскорбиновой кислоты) и витамина Е (предпочтительно ацетата токоферола), достигается
15 эффективное предупреждение и/или лечение фотоповреждения [см. фигуры 1, 2, 3].

- Таким образом, в конкретных вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению
дополнительно содержит один или более, предпочтительно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, дополнительных компо-
нентов, выбранных из витамина А (предпочтительно ретинилпальмитата), по меньшей мере одного из
витамина В, витамина С (предпочтительно L-аскорбиновой кислоты) и витамина Е (предпочтительно
20 ацетата токоферола).

- Термин «витамин А», используемый в данном документе, относится к ретинолу, ретиналю, ретиноевой
кислоте и нескольким являющимся провитаминами А каротиноидам (наиболее предпочтительно бета-
каротину), предпочтительно к основной форме ретинилпальмитату. Витамин А и, в частности, ретинил-
пальмитат поглощают свет в коротковолновом диапазоне «UVA», оказывая фотозащитный эффект в
25 отношении кожи. Было установлено, что ретинилпальмитат проявляет дополнительный эффект вместе с
7-DHC в отношении поглощения UVA-излучения в коротковолновом диапазоне, подавляя экспрессию
NF-κB, и, следовательно, действует в отношении воспаления кожи, вызванного UV-излучением [см.,
например, 36, 37]. Ретинилпальмитат диффундирует в кожу, где он частично гидролизует до ретинола,
проникает в роговой слой, эпидермис и дерму, и действует как UV-фильтр, поглощая UV-излучение в
30 диапазоне 300-350 нм, таким образом поддерживая действие композиций согласно настоящему изобре-
тению. Как правило, ретинилпальмитат применяют в концентрациях от 0,01 вес. % до 2 вес. %, предпо-
чтительно от 0,01 вес. % до 0,5 вес. %, более предпочтительно от 0,01 до 0,2 вес. %, наиболее предпочти-
тельно от 0,01 до 0,1 вес. %.

- Термин «витамин В», используемый в данном документе, относится к классу водорастворимых, различ-
ных по химической природе витаминов, включающих тиамин (B1), рибофлавин (B2), ниацин (B3), пан-
тотеновую кислоту (B5), пиридоксин (B6), фолат (B7) и различные кобаламины (B12). В одном варианте
осуществления термин «витамин В», используемый в данном документе, относится к рибофлавиону (B2).

Как правило, рибофлавин применяют в концентрации от 0,01 вес. % до 2 вес. %, предпочтительно от 0,01 вес. % до 0,2 вес. %, более предпочтительно от 0,01 вес. % до 0,1 вес. %, наиболее предпочтительно от 0,01 вес. % до 0,05 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением. В другом варианте осуществления термин «витамин В», используемый в данном документе, относится к никотинамиду. Никотинамид или амид никотиновой кислоты (В3), является гидрофильным эндогенным веществом, которое может действовать как антиоксидант, может улучшать функцию эпидермального барьера, уменьшать гиперпигментацию кожи, уменьшать атрофию кожи, уменьшать покраснение/пятнистость и улучшать эластичность кожи [54, 55]. Никотинамид проявляет синергетическое действие вместе с НА в восстановлении структурной и функциональной целостности барьерной функции эпидермиса и в качестве увлажнителя эпидермиса [фигура 2]. Никотинамид контролирует NFκB-опосредованную транскрипцию сигнальных молекул путем ингибирования ядерной поли-(ADP-рибоза)-полимеразы-1 (PARP-1). Дополнительно никотинамид будет оказывать дополнительное влияние на NFκB-опосредованную транскрипцию с 7-DHC и витамином А (в частности, ретинилпальмитатом) [см., например 38, 40]. Как правило, никотинамид (витамин В3) применяют в концентрации от 0,5 вес. % до 5 вес. %, предпочтительно не более 4 вес. %, более предпочтительно не более 3 вес. %, наиболее предпочтительно 3 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

В другом варианте осуществления термин «витамин В», используемый в данном документе, относится к декспантенолу (провитамину В5). При местном применении декспантенол действует как увлажнитель, и его активность может быть основана на гигроскопических свойствах декспантенола. Декспантенол дополнительно проявляет защитное действие в отношении раздражения кожи [см., например 39]. Декспантенол в значительной степени ускоряет процесс заживления ран у детей после перенесенной тонзиллэктомии [см., например 36]. Как правило, декспантенол (витамин В5) применяют в концентрации от 0,5 вес. % до 5 вес. %, предпочтительно 3 вес. %, более предпочтительно 2,5 вес. %, наиболее предпочтительно 1 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

В дополнительном варианте осуществления термин «витамин В», используемый в данном документе, относится к фолиевой кислоте (В9). Фолиевая кислота необходима для синтеза, восстановления и метилирования ДНК, в частности, для биосинтеза нуклеотидов и реметилирования гомоцистеина. Фолиевая кислота необходима для продуцирования клеточных ДНК, РНК и известна тем, что ее используют для предупреждения дефектов нервной трубки (NTD) и серьезных врожденных дефектов и для лечения анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты. Фолиевая кислота также показывает в сочетании с креатином значительное ускорение регенерации эпидермального слоя кожи *in vitro* и *in vivo* [см., например, 41] и, таким образом, может способствовать синергетическому действию вместе с 7-DHC, покрывая вызванные UV-излучением повреждения клеток и воспаление [фигура 2]. Как правило, фолиевую кислоту (витамин В9) применяют в концентрации от 0,01 вес. % до 0,2 вес. %, предпочтительно 0,07 вес. %, более предпочтительно 0,05 вес. %, наиболее предпочтительно 0,02 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Термин «витамин С», используемый в данном документе, относится к L-аскорбиновой кислоте, которую применяют в качестве добавки для лечения и предупреждения цинги и эритемы кожи [см., например, 42,

43]. Цингa приводит к образованию коричневых точек на коже, рыхлых тканей десен и кровотечения из всех слизистых оболочек. L-аскорбиновая кислота выполняет функцию донора электронов для различных важных ферментов в коже, которые необходимы для гидроксирования пролина и лизина при синтезе коллагена [см., например, 44, 45, 46] и синтезе карнитина, который является важным для транспорта жирных кислот в митохондрии для образования АТФ в клетках кожи [см., например, 47, 48]. Аскорбат также выполняет функцию антиоксиданта, защищая от окислительного стресса [см., например, 49] и является мощным восстанавливающим средством, способным быстро поглощать ряд активных форм кислорода (ROS) и, таким образом, может способствовать синергетическому действию вместе с 7-DHC. Как правило, L-аскорбиновую кислоту применяют в концентрации от 0,1 вес. % до 10 вес. %, предпочтительно до 5 вес. %, более предпочтительно 2 вес. %, наиболее предпочтительно 3 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Термин «витамин Е», используемый в данном документе, относится к соединениям, известным как токоферолы и токотриенолы, предпочтительно ацетат токоферола. Ацетат токоферола может проникать в кожу к живым клеткам, где приблизительно 5 вес. % превращается в свободный токоферол. Ацетат токоферола обладает антиоксидантной активностью и действует как акцептор пероксидных радикалов, препятствуя образованию повреждающих свободных радикалов в тканях [см., например, 50] и, таким образом, может способствовать синергетическому действию вместе с 7-DHC. Как правило, ацетат токоферола применяют в концентрации от 0,1 вес. % до 5 вес. %, предпочтительно от 0,1 вес. % до 5 вес. %, более предпочтительно от 0,1 вес. % до 3 вес. %, наиболее предпочтительно от 0,1 вес. % до 2 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Таким образом, в предпочтительных вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению, содержащая 7-DHC и НА, дополнительно содержит один или более компонентов, выбранных из ретинилпальмитата, рибофлавина, никотинамида, декспантенола, фолиевой кислоты, L-аскорбиновой кислоты и ацетата токоферола, инкапсулированных в коллоидную систему-носитель на основе липидов.

В конкретных вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению содержит 7-DHC и НА, а также комбинацию следующих компонентов:

- а) ретинилпальмитат и рибофлавин, или ретинилпальмитат и никотинамид, или ретинилпальмитат и декспантенол, или ретинилпальмитат и фолиевая кислота, или ретинилпальмитат и L-аскорбиновая кислота, или ретинилпальмитат и ацетат токоферола;
- б) рибофлавин и никотинамид, или рибофлавин и декспантенол, или рибофлавин и (v) фолиевая кислота, или рибофлавин и L-аскорбиновая кислота, или рибофлавин и ацетат токоферола;
- в) никотинамид и декспантенол, или никотинамид и фолиевая кислота, или никотинамид и L-аскорбиновая кислота, или никотинамид и ацетат токоферола (витамин Е);
- д) декспантенол и фолиевая кислота, или декспантенол и L-аскорбиновая кислота, или декспантенол и ацетат токоферола;
- е) фолиевая кислота и L-аскорбиновая кислота или фолиевая кислота и ацетат токоферола;

f) L-аскорбиновая кислота и ацетат токоферола.

Наиболее предпочтительно композиции (и составы для местного применения) согласно настоящему изобретению, содержащие 7-DHC и НА, дополнительно содержат компоненты, представляющие собой ретинилпальмитат, рибофлавин, никотинамид, декспантенол, фолиевую кислоту, L-аскорбиновую кислоту и ацетат токоферола, инкапсулированные в коллоидную систему-носитель на основе липидов. Наиболее предпочтительные концентрации и диапазоны концентраций описаны следующим образом в таблице 1.

Таблица 1

Активные ингредиенты*	Диапазон конц., вес. %	Предпочтительная конц., вес. %	№ CAS
7-DHC	0,01-5	0,15	434-16-2
НА	0,01-5	3 (или 30 мг/мл)	9004-61-9
Ретинилпальмитат	0,01-0,5	0,500	79-81-2
Рибофлавин	0,01-0,2	0,100	83-88-5
Никотинамид	0,5-4	4000	98-92-0
Декспантенол	0,5-2,5	2500	81-13-0
Фолиевая кислота	0,01-0,2	0,050	59-30-3
L-аскорбиновая кислота	0,1-10	3000	50-81-7
Ацетат токоферола	0,1-5	2000	7695-91-2

10 *Активные ингредиенты, включенные в коллоидную систему-носитель в соответствии с настоящим изобретением (как правило: вода: > 50 вес. %, например, 50-75 вес. %; система-носитель - 10 вес. %; дополнительный ингредиент в виде масла, консерванты, буферы, фильтры - 5-25 вес. %)

Термин «коллоидная система-носитель на основе липидов» (система) (или «коллоид»), используемый в данном документе, относится к широко известным системам-носителям в виде частиц, предпочтительно к сферическим везикулам, имеющим по меньшей мере один липидный бислой. Типичные коллоидные носители включают липосомы, ниосомы, трансферосомы, мицеллы, наночастицы, микроэмульсии и другие, предпочтительно липосомы, ниосомы, трансферосомы, наиболее предпочтительно липосомы. В зависимости от ее размера и количества бислоев коллоидная система-носитель на основе липидов представлена в форме: (a) мультиламеллярных везикул (MLV), (b) больших одноламеллярных везикул (LUV), (c) небольших одноламеллярных везикул (SUV), (d) мультивезикулярных везикул (MW), олиголамеллярных везикул (OLV). Предпочтительный размер частиц находится в диапазоне 10–500 нм, предпочтительно от 10 до 300 нм, более предпочтительно 20–150 нм.

В конкретных вариантах осуществления коллоиды представлены на основе природных и/или синтетических фосфолипидов и составляют, как правило, 10 вес. % от состава. Как правило, применяемые фосфолипиды включают жирные кислоты с фосфат-содержащими полярными концевыми группами, которые являются гидрофильными и, таким образом, растворимыми в воде, и гидрофобными концевыми группами, которые являются растворимыми в жирах, соединенными вместе с помощью молекулы глицерина (например, глицерофосфолипиды) или молекулы сфингозина (например, фосфосфинголипиды).

В некоторых вариантах осуществления фосфолипиды, применяемые в коллоидной системе-носителе, включают один или более из фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолина, гидрогенизированных фосфолипидов и ненасыщенных фосфолипидов. Примеры глицерофосфолипидов включают фосфатидную кислоту (фосфатидат) (PA), фосфатидилэтаноламин (цефалин) (PE), фосфатидилхолин (лецитин) (PC), фосфатидилсерин (PS) и фосфоинозитиды, которые дополнительно включают фосфатидилинозитол (PI), фосфатидилинозитол фосфат (PIP), фосфатидилинозитол бисфосфат (PIP2) и фосфатидилинозитол трифосфат (PIP3). Примеры фосфосфинголипидов включают церамидфосфорилхолин (сфингомиелин) (SPH), церамидфосфорилэтаноламин (сфингомиелин) (Cer-PE) и церамидфосфорилглицерин. Коллоидная система-носитель согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать жирные кислоты, например, омега-3, омега-6 и омега-9 жирные кислоты. Предпочтительные примеры, применяемые в настоящем изобретении, представляют собой лецитин, сфингомиелин, фосфатидилхолин, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, масло семян люпина белого, сквален, имидазолидинилмочевину и аскорбилфосфат натрия. Предпочтительный вариант осуществления коллоидной системы-носителя на основе липидов показан в таблице 2.

Таблица 2

Ингредиенты (INCI)	Диапазон концентраций, вес. %	Количество, вес. %	№ CAS
Фосфатидилхолин	0-2-80	40,00	8002-43-5
Сфингомиелин	0-2-80	20,00	85187-10-6
Линоленовая кислота	0-5-50	10,00	463-40-1
Линолевая кислота	0-5-50	10,00	60-33-3
Каприловый триглицерид	0,2-40	10,00	73398-61-5
Каприновый триглицерид	0,2-40	10,00	65381-09-1
Общее количество:		100,00	

В дополнительном варианте осуществления коллоидная система-носитель может также включать поликарбонат, поливинилпирролидон (PVP), также поливидон или мембраны на основе повидона, предпочтительно коповидон с MW 10 нм–500 нм. Коповидон будет применяться в качестве пленкообразующего средства и связующего, а также в качестве системы-носителя.

Для применения в настоящем изобретении липофильные средства будут инкапсулированы в бислойную систему, тогда как гидрофильные средства будут инкапсулированы в водную фазу системы. Таким образом, предшественник витамина D (например, 7-DHC или его производное) и фосфолипид(-ы) и необязательные дополнительные липофильные средства (например, ретинилпальмитат и ацетат токоферола) непосредственно включены в масляную фазу коллоидной системы-носителя при комнатной температуре. На отдельной стадии НА и необязательные дополнительные гидрофильные средства (например, рибофлавин, никотинамид, декспантенол, фолиевую кислоту, L-аскорбиновую кислоту) смешивают друг с другом по отдельности в водном растворе. Водный раствор, содержащий НА и необязательные дополнительные гидрофильные средства, смешивают с масляной фазой, содержащей предшественник витамина D, (такой как 7-DHC или его производное). После эмульгирования двух фаз гидрофильные компоненты (НА и дополнительные гидрофильные средства) композиций присутствуют в водных частях, в то время

как липофильные компоненты композиций уже были включены на первой стадии в фосфолипидные бислои частиц.

Таким образом, в наиболее предпочтительных вариантах осуществления коллоидная система-носитель на основе липидов (предпочтительно везикулы на основе липидов, такие как липосомы, ниосомы, трансферосомы) состоит из лецитина, линоленовой кислоты, линолевой кислоты, фосфатидилхолина и каприлового/капринового триглицерида, к которым добавлены компоненты, представляющие собой витамин D3, такой как 7-DHC или его производное, и НА, и необязательно по меньшей мере один, предпочтительно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, компонентов, представляющих собой ретинилпальмитат, рибофлавин, никотинамид, декспантенол, фолиевую кислоту, L-аскорбиновую кислоту и ацетат токоферола. С помощью одноименно уникальным образом нагруженной и устойчивой системы-носителя будет обеспечиваться проникновение в верхние слои кожи синергетических композиций согласно настоящему изобретению для обеспечения действия непосредственно на необходимом участке.

В зависимости от природы и типа нанесения композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать одно или более из фармацевтически приемлемых добавок, вспомогательных средств, вспомогательных веществ, широко используемых в составах, применяемых для нанесения на кожу и/или слизистые оболочки.

Типичные добавки включают, например, соответствующую систему UV-фильтров или одно или более защитных средств от UVA/B-излучения для предупреждения фотоповреждения и защиты от воздействия солнечного излучения в диапазоне «UVA» и «UVB», например, транс-урокаиновую кислоту, являющуюся продуктом распада филаггрина, бутилметоксидибензоилметан Neo Heliopan 357, Eusolex 9020, Parsol 1789, метиленбис-бензотриазолилтетраметилбутилфенол (нано), Tinosorb M, этилгексилтриазон Uvinul T 150, бис-этилгексилоксифенолметоксифенилтриазин Tinosorb S, этилгексилметоксициннамат Uvinul MC 80, Parsol MCX, Neo Heliopan AV 4 и т. п. UV-фильтр(-ы) включены с активными ингредиентами и вспомогательными ингредиентами для предотвращения эритемы кожи и актинического кератоза или других форм немеланомного рака кожи (NMSC).

Типичные вспомогательные вещества включают, например, поверхностно-активные вещества, эмульгирующие средства, смягчающие средства, загущающие средства, консерванты с кондиционирующим действием, буферные средства, увлажнители, ароматизирующие средства и т. п. Таким образом, система-носитель может дополнительно содержать одно или более поверхностно-активных веществ. Термин «поверхностно-активное вещество» относится к материалу, который снижает поверхностное натяжение жидкости и межфазное натяжение между двумя жидкостями, обеспечивая их более легкое распределение. Поверхностно-активные вещества содержат гидрофильную голову, которая притягивается к молекулам воды, и гидрофобный хвост, который отталкивает воду и одновременно притягивается к маслу и жиру в грязи. Такие противодействующие силы ослабляют прилипание грязи и задерживают ее в воде, обеспечивая возможность удалять ее с поверхностей, таких как кожа человека, текстиль и другие твердые поверхности при растворении поверхностно-активных веществ в воде. Примеры подходящих поверхностно-активных средств включают без ограничения неионогенные, ионогенные (как анионные, так и катионные) или цвиттер-ионные (или амфотерные, где голова поверхностно-активного вещества содержит

две противоположно заряженные группы) поверхностно-активные вещества. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают без ограничения таковые на основе сульфатных, сульфонатных или карбоксилатных анионов, например, перфтороктаноат (PFOA или PFO), алкилбензолсульфонат, мыла, соли жирных кислот или алкилсульфатные соли, такие как перфтороктансульфонат (PFOS), додецилсульфат натрия (SDS), лаурилсульфат аммония или лауретсульфат натрия (SLES). Примеры катионных поверхностно-активных веществ включают без ограничения таковые на основе катионов четвертичного аммония, такие как или алкилтриметиламмоний, в том числе бромид цетилтриметиламмония (CTAB) или бромид гексадецилтриметиламмония, хлорид цетилпиридиния (CPC), полиэтоксифицированный талловый амин (POEA), хлорид бензалкония (BAC) или хлорид бензетония (BZT). Примеры амфотерно-ионных поверхностно-активных веществ включают без ограничения додецилбетаин, кокамидопропилбетаин или кокамидопропилбетаин. Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ включают без ограничения алкилполи(этиленоксид), алкилфенолполи(этиленоксид), сополимеры поли(этиленоксида), поли(пропиленоксида) (коммерчески называемые полуксамеры или полуксамини), алкилполиглюкозиды, включая октилглюкозид и децилмальтозид, жирные спирты, включая цетиловый спирт и олеиловый спирт, кокамид MEA, кокамид DEA или полисорбаты, включая Tween 20, Tween 80 или додецилдиметиламинооксид. Предпочтительно поверхностно-активное вещество образует пену и является благоприятным для кожи, в том числе полисорбаты, такие как полисорбат 20 или 40, кокоглюкозид, лаурилглюкозид, децилглюкозид, лаурилсульфаты, такие как аммония, натрия, магния, MEA, триэтиламин (TEA) или MIPA-лаурилсульфат, кокамидопропилбетаин или алкилсульфосукцинаты натрия.

В конкретных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой по меньшей мере один полисорбат, например, полисорбат 10–150, который является неионогенным поверхностно-активным веществом, широко используемым в качестве вспомогательных средств и эмульгаторов. Предпочтительно полисорбат представляет собой поверхностно-активное вещество типа полисорбата, образованное этоксилированием сорбита перед добавлением лауриновой кислоты в виде Scattics, PS20 в виде Alkest TW 20 и Tween 20. Полисорбаты обладают эффективностью при стабилизации коллоидного носителя, и в присутствии жидких липидов с различными С-цепями жирных кислот с менее организованной кристаллической структурой могут обеспечить лучшую емкость загрузки для аккомодации активного вещества. Действие полисорбата будет заключаться в стабилизации системы-носителя ввиду физико-химических свойств составленных наночастиц. Коллоидную систему-носитель стабилизируют с помощью полисорбата, такого как полисорбат 20 или полисорбат 80. Полисорбат будет использоваться в качестве лучшего диспергирующего средства для липосомальной системы-носителя. Небольшой размер и превосходное отношение поверхности частиц к объему увеличат эффективность загрузки и биодоступность активного вещества, что сделает липосомальную систему-носитель более эффективной системой доставки.

В других конкретных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой поливинилпирролидон (PVP), который, как известно, либо предотвращает осаждение, либо уменьшает размер образующихся частиц активных ингредиентов или вспомогательных веществ с сильно зависящей от pH водорастворимостью. Полуксамер/коповидон, подобный PVP, будет применяться для стабилиза-

ции частиц в липосомальном составе. Предполагается, что эффективность растворения выше в присутствии поливинилпирролидона (PVP) и повышается с увеличением концентрации полимера. PVP, как правило, применяется для стабилизации и увеличения эффективности и биодоступности липосомальной системы-носителя.

- 5 Таким образом, в конкретных вариантах осуществления система-носитель может дополнительно содержать поликарбонат, поливинилпирролидон (PVP), поливидон, мембраны на основе повидона, повидон, коповидон, гипромеллозу и Eudragit EPO, предпочтительно коповидон с MW 10 нм–500 нм.

Количество поверхностно-активного вещества в композициях согласно настоящему изобретению составляет от 0,5 до 10 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

- 10 Термин «смягчающее средство» относится к средству, которое смягчает и успокаивает кожу, чтобы корректировать сухость и шелушение кожи, смазывать поверхность кожи, способствовать удержанию влаги в коже и изменять текстуры продукта. Примеры подходящих смягчающих средств для местного применения включают без ограничения октилгидроксистеарат, ланолин, каприловый/каприновый триглицерид, цетилпальмитат, октилдодеканол, цетиловый спирт, изопропилизостеарат, глицерилдилаурат, изопро-
15 пилмирилат, пальмовый спирт, диметикон, сквалан, масло семян инка инчи, масло каритэ, кокоат сахарозы или их смеси. Предпочтительно смягчающие средства выбраны из группы, состоящей из диметикона, сквалана, масла семян инка инчи, масла каритэ, каприлового/капринового триглицерида, октилдодеканола или их смесей. Количество смягчающего средства в композициях согласно настоящему изобретению составляет от 10 до 30 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.
- 20 Термин «увлажнитель» относится к гигроскопическому средству, которое притягивает молекулы воды из окружающей среды посредством либо абсорбции, либо адсорбции, предотвращая потерю влаги кожей. Примеры подходящих увлажнителей для местного применения включают без ограничения глицерин, диглицерин, этилгексилглицерин, глюкозу, мед, молочную кислоту, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, сорбит, сахарозу или трегалозу. Предпочтительно увлажнитель выбран из группы, состоящей из
25 глицерина, диглицерина, этилгексилглицерина и их смесей. Количество увлажнителей в композициях согласно настоящему изобретению составляет 0,5-15 вес. %, предпочтительно 0,5-10 вес. %, от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

- Термин «загущающее средство» или «загуститель» или «средство, повышающее вязкость», которые используются в данном документе взаимозаменяемо, относятся к материалу, который увеличивает его
30 вязкость без существенной модификации других его свойств. Примеры подходящих средств, повышающих вязкость, включают без ограничения целлюлозу или ее производные, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, микрокристаллическую целлюлозу, цетеариловый спирт, альгинаты, разветвленные полисахариды, коллоидный диоксид кремния, ксантановую камедь, карбомер или полиакрилаты. Предпочтительно средство, повышающее вязкость, выбрано из группы, состоящей из мик-
35 рокристаллической целлюлозы, цетеарилового спирта, целлюлозы, ксантановой камеди и карбомера. Количество средств, повышающих вязкость, в композициях согласно настоящему изобретению составля-

ет от 0,5 до 15 вес. %, предпочтительно 0,5-10 вес. %, от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Термин «эмульгирующее средство» или «эмульгатор», используемые в данном документе взаимозаменяемо, относится к материалу, который снижает поверхностное натяжение, способствуя образованию однородных смесей несмешивающихся жидкостей путем изменения межфазного натяжения. Эмульгатор стабилизирует эмульсию, увеличивая ее кинетическую стабильность. Примеры соответствующих эмульгаторов включают без ограничения глицерилтриолеат, глицериолеат, ацетилованный дистеарат сахарозы, сорбитантриолеат, полиоксиэтиленмоностеарат, моноолеат глицерина, дистеарат сахарозы, моностеарат полиэтиленгликоля, октилфеноксиполи(этиленокси)этанол, деацилеринпента-изостеарат, сорбитансесквиолеат, гидроксिलированный ланолин, лецитин, ланолин, триглицерилдиизостеарат, простой полиоксиэтиленолеиновый эфир, стеароил-2-лактилат кальция, лауроиллактилат натрия, стеароиллактилат натрия, цетеарилглюкозид, метилглюкозид сесквистеарат, сорбитанмонопальмитат, сополимер метоксиполиэтиленгликоля-22/додецилгликоля, сополимер полиэтиленгликоля-45/додецилгликоля, дистеарат полиэтиленгликоля 400 и глицерилстеарат, сложные эфиры полиглицерила-3 и канделиллы/жожоба/рисовых отрубей, цетилфосфат, цетилфосфат калия или их смеси. Предпочтительно эмульгатор выбран из группы, состоящей из глицериолеата, лецитина, лауроиллактилата натрия, стеароиллактилата натрия, глицерилстеарата, сложных эфиров полиглицерила-3 и канделиллы/жожоба/рисовых отрубей и их смесей. Количество эмульгатора в композициях согласно настоящему изобретению составляет от 0,5 до 15 вес. %, предпочтительно от 0,5 до 10 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Термин «средство, регулирующее pH» или «буферное средство» относится к кислотам или основаниям, которые могут использоваться для регулирования pH конечного продукта до необходимого уровня, не влияя на стабильность раствора. Примеры подходящих средств, регулирующих pH, для местного применения включают без ограничения уксусную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, глюконовую кислоту, этаноламин, муравьиную кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, гидроксид калия, гидроксид натрия, триэтаноламин и их смеси. Предпочтительно средства, регулирующие pH, выбраны из группы, состоящей из триэтаноламина, гидроксида натрия, молочной кислоты и лимонной кислоты. Количество средства, регулирующего pH, в композициях согласно настоящему изобретению составляет от 0,01 до 1 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Термин «консервант с кондиционирующим действием», относится к соединению, которое обладает увлажняющей функцией, более конкретно, к соединению, которое влияет на барьерную функцию с целью поддержания рогового слоя в увлажненном состоянии, такое как керамиды, соединения на основе сфингоидов, лецитины, гликосфинголипиды, фосфолипиды, холестерин и его производные, фитостеролы (стингмастерол, β -ситостерол или кампестерол), незаменимые жирные кислоты, 1,2-диацилглицерин, 4-хроманон, пентациклические тритерпены, петролатум и ланолин; или соединению, которое непосредственно увеличивает содержание воды в роговом слое эпидермиса, такому как трегалоза и ее производные, глицерин, пентандиол, пидолаты, серин, ксилит, пероксиэтанол, лактат натрия, глицерилполиакрилат, эктоин и его производные, хитозан, олиго- и полисахариды, циклические карбонаты, N-

лауроилпирролидонкарбоновая кислота и N- α -бензоил-L-аргинин. Количество таких соединений в композициях согласно настоящему изобретению составляет от 0,001 вес. % до 30 вес. %, предпочтительно от 0,01 до 20 вес. % от общего веса композиции в соответствии с настоящим изобретением.

5 Термин «ароматизирующее средство» относится к любой отдушке или ароматизатору, который способен выделять приятный запах. Ароматизирующее вещество, содержащееся в композициях согласно настоящему изобретению, может быть получено из отдушек и ароматизаторов природного или синтетического происхождения и их смесей. Примеры отдушек и ароматизаторов природного происхождения представляют собой экстракты цветов (лилия, лаванда, роза, жасмин, иланг-иланг), стеблей и листьев (пачули, герань, верония), плодов (кориандр, анис, тмин, можжевельник), кожуры плодов (бергамот, лимон, апельсин), корней (дыгель, сельдерей, кардамон, ирис, аир тростниковый), древесины (сосна, сандаловое дерево, бакаут, розовый кедр), трав и злаков (полынь эстрагоновая, сорго лимонное, шалфей, тимьян), 10 иголок и ветвей (ель, пихта, сосна, карликовая сосна), камедей и бальзамов (гальбан, гумми, бензойная смола, мирра, ладан, опопанакс).

Предпочтительно количество ароматизирующих средств составляет от 1 вес. % до 30 вес. % по весу, 15 более предпочтительно от 2 вес. % до 25 вес. % по весу относительно общего веса композиции. Предпочтительная композиция показана в таблице 3.

Таблица 3

Ингредиенты (INCI) без активных веществ и фосфолипидов системы-носителя	Количество, вес. %	Функция	№ CAS
Дистиллированная вода	56,79	Растворитель	7732-18-5
Изопропилмиристат	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	110-27-0
Пальмитоилтрипептид-5	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	623172-56-5 95
Пальмитиновая кислота	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	57-10-3
Глицерин	3,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	56-81-5
Масло семян люпина белого	2,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	545-47-1
Пальмитоилпентапептид	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	214047-00-4
Цетеариловый спирт	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	67762-27-0/8005-44-5
Полидоканол	3,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	3055-99-0
Сквален	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	111-02-4
Гидроксипальмитоил-сфинганин	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	190249-36-6
Имидазолидинилмочевина	2,0	Увлажнитель	39236-46-9
Масло сладкого миндаля	5,0	Консервант с кондиционирующим действием	8007-69-0/90320-37-9
Гидрохлорид пиридоксина	1,0	Консервант с кондиционирующим действием	58-56-0

Аскорбилфосфат натрия	2,0	Консервант с кондиционирующим действием	66170-10-3
Феноксизтанол/Пероксизтанол	1,0	Консервант с кондиционирующим действием	122-99-6
Полифенолы зеленого чая	1,0	Консервант с кондиционирующим действием	84650-60-2
Цитрат натрия	1,0	Буферное средство	68-04-2
Глицерилстеарат PEG-5	1,0	Поверхностно-активное вещество	51158-08-8 138860-92-1
Стеариновая кислота	1,0	Поверхностно-активное вещество	57-11-44
Транс-урокаиновая кислота, являющаяся продуктом распада филаггрина	1,0	UV-фильтр	104-98-3-3465-72-3
Бутилметоксидибензоилметан	4,8	UV-фильтр	70356-09-1
Метиленбис-бензотриазолилтетраметилбутилфенол (нано)	3,5	UV-фильтр	103597-45-1
Этилгексилтриазон	2,0	UV-фильтр	88122-99-0
Бис-этилгексилоксифенолметоксифенилтриазин	0,8	UV-фильтр	187393-00-6
Этилгексилметоксициннамат	0,1	UV-фильтр	5466-77-3
Октилдодеканол	1,0	Ароматизирующее вещество	5333-42-6
Масло герани	0,002	Ароматизирующее вещество	84650-10-2
Масло горького померанца	0,002	Ароматизирующее вещество	8008-57-9
Масло лимона	0,002	Ароматизирующее вещество	8008-56-8/84929-31-7
Масло розового дерева	0,004	Ароматизирующее вещество	83863-32-5
Общее количество:	100,00		

Коллоидная система-носитель на основе липидов (например, везикулы на основе липидов, такие как липосомы, ниосомы, трансферосомы) может быть получена с помощью любой известной методики (в отношении получения систем-носителей в общем контексте, см., например, Liposomes, eds. Angel Catala, pub. InTech, 2017 (ISBN 978-953-51-3580-7), or of liposomal carriers see e.g. Liposomes, Methods and Protocols, Springer Protocols, eds. D'Souza, Gerard G.M., 2017). Например, коллоид может быть образован с помощью любой традиционной методики для получения мультисамельных липидных везикул (MLV), то есть путем помещения липофильного витамина D3 или его предшественника с одним или несколькими липидами в подходящий сосуд, растворения липидов в органическом растворителе, например хлороформе, и выпаривания органического растворителя с получением липидной пленки. На следующей стадии гидратация липидной пленки достигается путем добавления водного раствора, содержащего гидрофильные компоненты, включая гиалуроновую кислоту. Как правило, полученную суспензию липидов подвергают взбалтыванию или перемешиванию вихревым способом с получением конечной композиции в соответствии с настоящим изобретением. В качестве альтернативы, для образования липосом могут использоваться методики, применяемые для получения больших односамельных липидных везикул (LUV), например, выпаривание в обращенной фазе, инъекционные способы и разбавление детергента. Обзор этих и других способов получения липидных везикул можно найти в тексте Liposome Technology, Volume I, Gregory Gregoriadis Ed., CRC Press, Boca Raton, Fla., (1984), который включен в данный документ посредством ссылки. Например, частицы, содержащие липиды, могут находиться в форме стероидных липидных везикул, устойчивых плурисамельных липидных везикул (SPLV), монофазных везикул

(MPV) или носителей-липидных матриц (LMC). В случае MLV, липосомы при необходимости могут быть подвергнуты множеству (пять или более) циклов замораживания-оттаивания для увеличения их захватываемых объемов и эффективности захватывания и для обеспечения более равномерного межламельного распределения растворенного вещества.

- 5 В одном варианте осуществления липосомы получены, например, с помощью горячей гомогенизации под давлением для получения высокой эффективности включения (EE). Эффективность включения даст процент активного вещества, которое успешно захватывается/адсорбируется в наночастицах и будет переноситься в более глубокие слои кожи. Главной проблемой в применении наноструктурированных липидных носителей (NLC) в качестве носителей для гидрофильного активного вещества является ограни-
10 ченная емкость загрузки (LC) и эффективность включения (EE) NLC для таких молекул, при этом EE в вес. %, равняется $[(\text{добавленное активное вещество} - \text{свободное «незахваченное активное вещество»}) / \text{добавленное активное вещество}] * 100$ (таким образом в качестве примера, вес. % EE 5 вес. % означает, что 5 вес. % активного вещества захвачено в систему-носитель).

- Температура фазового перехода от гелевой формы к кристаллическим двумерным сеточным состояниям с меньшей подвижностью в жидкокристаллической структуре. Температура фазового перехода указан-
15 ных липидов зависит от концевой группы, длин цепей и уровня насыщения сложных эфиров жирных кислот. Температура будет составлять от -20°C до 60°C и может быть установлена с помощью термоаналитических способов. Подвижность внедренных в жидкокристаллическую фазу липофильных средств увеличивается, и они могут изменить положение внутри липидных слоев, но не покинуть липидные слои
20 [46].

- Физическая структура мультиламеллярной слоистой системы будет создаваться в результате взаимодействия между фосфолипидами и водной средой во время гомогенизации под высоким давлением и дегидратации сухих липидов. С помощью данного способа образуются мультиламеллярные (MLV) везикулы. Поликарбонатные мембраны размером 10–500 нм будут применяться для экструзии липосом. Гомогени-
25 зация и размер будут определяться диаметром пор фильтра и количеством стадий экструзии. Цель будет заключаться в достижении максимальной эффективности включения.

- Применение данной системы-носителя предусматривает уникальные физико-химические свойства, такие как сверхмалый размер (мелкие частицы в диапазоне размеров 1–100 нм), большое отношение площади поверхности к массе и высокая реакционная способность, которые отличаются от объемного вещества с
30 таким же составом. Эти свойства используются для преодоления ограничения проникновения через кожу для большого размера молекул и инкапсулирования по мере необходимости липофильных и гидрофильных веществ для прохождения через кожный барьер.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение направлено на подходящие составы на основе композиций согласно настоящему изобретению для местного или трансдермального применения.

- 35 Композиции согласно настоящему изобретению могут использоваться в различных типах местного или трансдермального применения, при этом они могут находиться в твердой, жидкой или полутвердой фор-

ме. Таким образом, подходящие составы включают без ограничения эмульсии (например, эмульсии типа «масло и/или силикон в воде», эмульсии типа «вода в масле и/или силиконе», эмульсии типа вода/масло/вода или вода/силикон/вода и эмульсии типа масло/вода/масло или эмульсии типа силикон/вода/силикон), микроэмульсии, водные дисперсии, масла, виды молочка, бальзамы, пены, водные или масляные лосьоны, водные или масляные гели, крема, растворы, водно-спиртовые растворы, водно-гликолевые растворы, гидрогели, сыворотки, мази, муссы, пасты, спреи и аэрозоли, а также предусматривается включение композиций согласно настоящему изобретению в любые трансдермальные пластыри. В типичную трансдермальную терапевтическую систему, такую как пластырь или прокладка, при необходимости включают композиции согласно настоящему изобретению (с по меньшей мере одним вспомогательным средством или без него) в комбинации со средствами, усиливающими проникновение, и/или ингибиторами кристаллизации. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления композиции находятся в форме крема, геля или лосьона, в других конкретных вариантах осуществления композиции находятся в форме трансдермальной терапевтической системы, такой как пластырь или прокладка.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение направлено на применение композиции (и составов на ее основе) согласно настоящему изобретению в предупреждении и/или лечении симптомов фотоповреждения кожи, в частности, в предупреждении и/или лечении атрофии кожи, диспигментации кожи (пятна/точки), фотодерматита (эритема: воспаление кожи и покраснение), телеангиэктазии, (купероза) и предупреждении актинического кератоза, а также защиты кожи от солнечного излучения, UVA- и UVB-излучения.

Таким образом настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения фотоповреждения кожи у субъекта, предусматривающий введение композиции (и составов для местного применения на ее основе) согласно настоящему изобретению субъекту в количестве, эффективном для прекращения процесса фотоповреждения, т. е. для ингибирования активных форм кислорода ROS, пероксида O₂ и оксида азота (NO) и, следовательно, накопления цитотоксического пероксинитрита (ONOO⁻).

Композиции (или составы на их основе) могут быть введены либо через равные интервалы по мере необходимости (например, один, два или несколько раз в сутки), либо по сути непрерывным образом (например, через трансдермальный пластырь).

Следующие примеры являются иллюстративными примерами для иллюстрации настоящего изобретения без ограничения объема настоящего изобретения.

Примеры

Способы и материалы

Высушенные фосфолипиды диспергировали при комнатной температуре в водном растворе с самопроизвольным образованием сферических коллоидов. 7-DHC со степенью чистоты 98,7 % (HPLC; % площади) приводили в жидкое состояние при температуре от 140 до 150°C. Пропиленгликоль добавляли к 7-DHC в жидком состоянии и полученную смесь смешивали с коллоидами на основе фосфолипидов при интенсивном перемешивании при комнатной температуре с получением образующих сферы размером 20-

150 нм коллоидов с добавлением 7-DHC в масляную фазу коллоидов. НА (2% с низкой молекулярной массой, 4 кДа, 96,8% чистоты, 0,5 вес. % со средней молекулярной массой, 48,3 кДа, 97,3% чистота и 0,5 вес. % с высокой молекулярной массой $1,78 \times 10^6$ Да, степени чистоты для глазных капель 100%) диспергировали/растворяли при перемешивании в воде и добавляли отдельно при перемешивании при комнатной температуре. Смеси НА добавляли к коллоидам на основе фосфолипидов, уже загруженным 7-DHC, и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре с получением самопроизвольно образующегося гомогенного гидрогеля. В ходе микроскопического анализа обнаружили сферические частицы размером 20-150 нм. Гидрогель был макроскопическим и согласно анализу с помощью HPLC стабилен, демонстрируя одинаковую концентрацию добавленного 7-DHC в течение 6 месяцев.

10 Для липидной фазы применяли 7-DHC со степенью чистоты 98,7% (HPLC; % площади) (приведен в жидкое состояние при температурах от 140 до 150°C). Пропиленгликоль применяли в качестве органического растворителя для 7-DHGC и фосфолипидов.

15 Для водной фазы применяли НА (в форме смеси 2% с низкой молекулярной массой, 4 кДа, 96,8% чистоты, 0,5 вес. % со средней молекулярной массой, 48,3 кДа, 97,3% чистота и 0,5 вес. % с высокой молекулярной массой $1,78 \times 10^6$ Да степени чистоты для глазных капель 100%).

Перемешивание в течение 20 минут при комнатной температуре приводило к самопроизвольному образованию гомогенного гидрогеля. В ходе микроскопического анализа обнаружили сферические частицы размером 20-150 нм.

20 Исследования стабильности показали высокую стабильность ($\geq 98\%$) в течение 6 месяцев и постоянное содержание DHC, составляющее 1,5%, в ходе аналитического анализа (HPLC)

Пример 1. Система для крема без UV-фильтра

Таблица 4

Ингредиенты (INCI)	Количество, вес. %	№ CAS	
7-DHC	0,15	434-16-2	
НА	3	9004-61-9	
Ретинилпальмитат	0,5	79-81-2	Кондиционирование кожи
Рибофлавин	0,1	83-88-5	
Никотинамид	4,0	98-92-0	
Декспантенол	2,5	81-13-0	
Фолиевая кислота	0,05	59-30-3	
L-аскорбиновая кислота	3,0	50-81-7	
Ацетат токоферола	2,0	7695-91-2	
Дистиллированная вода	46,196	7732-18-5	Растворитель
Глицерилстеарат PEG-5	1,0	51158-08-8 138860-92-1	Поверхностно-активное вещество
Стеариновая кислота	1,0	57-11-44	
Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами			
Изопропилмиристат	1,0	110-27-0	

Пальмитиновая кислота	1,0	57-10-3	
Масло семян люпина белого	2,0	545-47-1	
Пальмитоилпентапептид	1,0	214047-00-4	
Масло сладкого миндаля	5,0	8007-69-0/90320-37-9	
Сквален	1,0	111-02-4	
Полидоканол	3,0	3055-99-0	
Гидроксипальмитоилсфинганин	1,0	190249-36-6	
Пиридоксин HCL	5,0	8007-69-0/90320-37-9	Консервант с кондиционирующим действием
Аскорбилфосфат натрия	2,0	66170-10-3	
Цитрат натрия	1,0	6132-04-3	Буфер
Лецитин	2	8002-43-5	Состав инкапсулирующего носителя*
Сфингомиелин	2	85187-10-6	
Линоленовая кислота	1	463-40-1	
Линолевая кислота	1	60-33-3	
Фосфатидилхолин	3	26853-31-6	
Каприловый триглицерид	1	73398-61-5	
Октилдодеканол	1,0	5333-42-6	Ароматизирующее вещество
Масло горького померанца	0,002	8008-57-9	
Масло лимона	0,002	8008-56-8/84929-31-7	
Сополимер VP/эйкозена	2,5	28211-18-9	Пленкообразователь
Общее количество:	100		

Пример 2. Система для геля без UV-фильтра

Таблица 5

Ингредиенты (INCI)	Количество, вес. %	Функция	№ CAS
7-DHC	0,15	Активный ингредиент - связующее ROS	434-16-2
НА	3	Активный ингредиент - увлажнитель	9004-61-9
Ретинилпальмитат	0,5	Кондиционирование кожи	79-81-2
Рибофлавин	0,1	Кондиционирование кожи	83-88-5
Никотинамид	4,0	Кондиционирование кожи	98-92-0
Декспантенол	2,5	Кондиционирование кожи	81-13-0
Фолиевая кислота	0,05	Кондиционирование кожи	59-30-3
L-аскорбиновая кислота	3,0	Кондиционирование кожи	50-81-7
Ацетат токоферола	2,0	Кондиционирование кожи	7695-91-2
Дистиллированная вода	65,77	Растворитель	7732-18-5
Стеариновая кислота	1,0	Поверхностно-активное вещество	57-11-44
Изопропилмиристат	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	110-27-0
Пальмитиновая кислота	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	57-10-3
Цетеариловый спирт	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	67762-27-0/8005-44-5
Полидоканол	2,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	3055-99-0
Цитрат натрия	1,0	Буферное средство	6132-04-3
Лецитин	1	Состав инкапсулирующего	8002-43-5

		носителя*	
Сфингомиелин	2	Состав инкапсулирующего носителя*	85187-10-6
Линоленовая кислота	1	Состав инкапсулирующего носителя*	463-40-1
Линолевая кислота	1	Состав инкапсулирующего носителя*	60-33-3
Фосфатидилхолин	2,0	Состав инкапсулирующего носителя*	26853-31-6
Каприловый триглицерид	1	Состав инкапсулирующего носителя*	73398-61-5
Каприновый триглицерид	1	Состав инкапсулирующего носителя*	65381-09-1
Триэтаноламин	0,08	Средство, регулирующее pH	102-71-6
Пероксиэтанол	3	Консервант	95684-29-0
Общее количество:	100		

Пример 3. Система для сыворотки без UV-фильтра

Таблица 6

Ингредиенты (INCI)	Количество, вес. %	Функция	№ CAS
7-DHC	0,15	Активный ингредиент - связующее ROS	434-16-2
HA	3	Активный ингредиент - увлажнитель	9004-61-9
Декспантенол	2,5	Кондиционирование кожи	81-13-0
Фолиевая кислота	0,05	Кондиционирование кожи	59-30-3
Ацетат токоферола	2,0	Кондиционирование кожи	7695-91-2
Дистиллированная вода	70,3	Растворитель	7732-18-5
Глицерилстеарат PEG-5	1,0	Поверхностно-активное вещество	51158-08-8 138860-92-1
Стеариновая кислота	1,0	Поверхностно-активное вещество	57-11-44
Изопропилмирикат	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	110-27-0
Пальмитиновая кислота	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	57-10-3
Пальмитоилпентапептид	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	214047-00-4
Полидоканол	2,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	3055-99-0
Гидроксипальмитоилсфинганин	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	190249-36-6
Цитрат натрия	1,0	Буферное средство	6132-04-3
Лецитин	1	Состав инкапсулирующего носителя*	8002-43-5
Сфингомиелин	2	Состав инкапсулирующего носителя*	85187-10-6

		го носителя*	
Линоленовая кислота	1	Состав инкапсулирующего носителя*	463-40-1
Линолевая кислота	1	Состав инкапсулирующего носителя*	60-33-3
Фосфатидилхолин	3	Состав инкапсулирующего носителя*	26853-31-6
Каприловый триглицерид	1	Состав инкапсулирующего носителя*	73398-61-5
Каприновый триглицерид	1	Состав инкапсулирующего носителя*	65381-09-1
Пероксиэтанол	3	Консервант	95684-29-0
Общее количество:	100		

Пример 4. Система для нанесения на лицо с UV-фильтром

Таблица 7

Ингредиенты (INCI)	Количество, вес. %	Функция	№ CAS
7-DHC	0,15	Активный ингредиент - связующее ROS	434-16-2
HA	3	Активный ингредиент - увлажнитель	9004-61-9
Дистиллированная вода	55,15	Растворитель	7732-18-5
Глицерилстеарат PEG-5	1,0	Поверхностно-активное вещество	51158-08-8 138860-92-1
Стеариновая кислота	1,0	Поверхностно-активное вещество	57-11-44
Изопропилмиристетат	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	110-27-0
Пальмитиновая кислота	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	57-10-3
Пиридоксин HCL	5,0	Консервант с кондиционирующим действием	8007-69-0/90320-37-9
Аскорбилфосфат натрия	2,0	Консервант с кондиционирующим действием	66170-10-3
Полидоканол	3,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	3055-99-0
Гидроксипальмитоилсфинганин	1,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	190249-36-6
Цитрат натрия	1,0	Буферное средство	6132-04-3
Лецитин	1	Состав инкапсулирующего носителя*	8002-43-5
Сфингомиелин	2	Состав инкапсулирующего носителя*	85187-10-6
Линоленовая кислота	1	Состав инкапсулирующего носителя*	463-40-1
Линолевая кислота	1	Состав инкапсулирующего носителя*	60-33-3
Фосфатидилхолин	3	Состав инкапсулирующего носителя*	26853-31-6

Каприловый триглицерид	1	Состав инкапсулирующего носителя*	73398-61-5
Каприновый триглицерид	1	Состав инкапсулирующего носителя*	65381-09-1
Сополимер VP/эйкозена	2,5	Пленкообразователь	28211-18-9
Транс-урокианиновая кислота, являющаяся продуктом распада филаггрина	1	UV-фильтр	104-98-3-3465-72-3
Бутилметоксибензоилметан Neo Heliopan 357, Eusolex 9020, Parsol 1789	3,8	UV-фильтр	70356-09-1
Метиленбис-бензотриазолилтетраметилбутилфенол (нано) Tinosorb M	2,5	UV-фильтр	103597-45-1
Этилгексилтриазон Uvinul T 150	2,0	UV-фильтр	88122-99-0
Бис-этилгексилоксифенолметоксифенилтриазин Tinosorb S	0,8	UV-фильтр	187393-00-6
Этилгексилметоксисиннамат Uvinul MC 80, Parsol MCX, Neo Heliopan AV 4	0,1	UV-фильтр	5466-77-3
Пероксиэтанол	3	Консервант	95684-29-0
Общее количество:	100,000		

Пример 5. Система для нанесения на тело с UV-фильтром

Таблица 8

Ингредиенты (INCI)	Количество, вес. %	Функция	№ CAS
7-DHC	0,15	Активный ингредиент - связующее ROS	434-16-2
НА*	3	Активный ингредиент - увлажнитель	9004-61-9
Ретинилпальмитат	0,2	Кондиционирование кожи	79-81-2
Рибофлавин	0,1	Кондиционирование кожи	83-88-5
Никотинамид	2,0	Кондиционирование кожи	98-92-0
Декспантенол	2,5	Кондиционирование кожи	81-13-0
Фолиевая кислота	0,05	Кондиционирование кожи	59-30-3
L-аскорбиновая кислота	2,0	Кондиционирование кожи	50-81-7
Ацетат токоферола	1,0	Кондиционирование кожи	7695-91-2
Дистиллированная вода	56,263	Растворитель	7732-18-5
Стеариновая кислота	1,0	Поверхностно-активное вещество	57-11-44
Пиридоксин HCL	3,0	Консервант с кондиционирующим действием	8007-69-0/90320-37-9
Аскорбилфосфат натрия	2,0	Консервант с кондиционирующим действием	66170-10-3

Полидоканол	3,0	Смягчающее средство с эмульгирующими свойствами	3055-99-0
Цитрат натрия	1,0	Буферное средство	6132-04-3
Лецитин	1	Состав инкапсулирующего носителя*	8002-43-5
Сфингомиелин	2	Состав инкапсулирующего носителя*	85187-10-6
Линоленовая кислота	1	Состав инкапсулирующего носителя*	463-40-1
Линолевая кислота	1	Состав инкапсулирующего носителя*	60-33-3
Фосфатидилхолин	3	Состав инкапсулирующего носителя*	26853-31-6
Каприловый триглицерид	1	Состав инкапсулирующего носителя*	73398-61-5
Каприновый триглицерид	1	Состав инкапсулирующего носителя*	65381-09-1
Сополимер VP/эйкозена	2,5	Пленкообразователь	28211-18-9
Тринатрия этилендиаминдисулфат, раствор тринатрия этилендиаминдисулфата, Natrlquest E30 3)	0,037	Хелатирующее средство	20846-91-7/178949-82-1
Транс-урокаиновая кислота, являющаяся продуктом распада филаггрина	1	UV-фильтр	104-98-3-3465-72-3
Бутилметоксидибензоилметан Neo Heliopan 357, Eusolex 9020, Parsol 1789	3,8	UV-фильтр	70356-09-1
Метиленис-бензотриазолитетрамилбутилфенол (нано) Tinosorb M	2,5	UV-фильтр	103597-45-1
Этилгексилтриазон Uvinul T 150	2,0	UV-фильтр	88122-99-0
Бис-этилгексилоксибензоилметоксифенилтриазин Tinosorb S	0,8	UV-фильтр	187393-00-6
Этилгексилметоксициннамат Uvinul MC 80, Parsol MCX, Neo Heliopan AV 4	0,1	UV-фильтр	5466-77-3
Общее количество:	100,000		

Список литературных источников

1. Gary J. Fisher, Ph.D., Zeng Quan Wang, Ph.D., Subhash C. Datta, Ph.D James Varani, Ph.D., Sewonkang, M.D., And John J. Voorhees, M.D. Pathophysiology Of Premature Skin Aging Induced by Ultraviolet Light The New England Journal Of Medicine December 11, 2016
2. Wound Repair and Regeneration. 15 (5): 708–17 September 2007.
3. American Academy of Dermatology, Aging Skin Net, “Causes of Aging Skin”.
4. Matthias Wacker and Michael F. Holick Sunlight and Vitamin D A global perspective for health Dermato-Endocrinology 5:1, 51–108; January/February/March 2013.
5. Holick MF Vitamin D deficiency". N. Engl. J. Med. 357 (3): 266–81 July 2007.

6. Holick MF Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 9 (1): 87–98 February 2002.
7. Holick MF Sunlight and Vitamin D. *Journal of General Internal Medicine*. 17 (9): 733-735 September 2002.
8. Meghan Russell Assessing the Relationship between Vitamin D3 and Stratum Corneum Hydration for the Treatment of Xerotic Skin Nutrients 2012, 4, 1213-1218.
9. Abramovits W. Calcitriol 3 microg/g ointment: an effective and safe addition to the armamentarium in topical psoriasis therapy. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(8 Suppl):s17-22.
10. Gerritsen MJ, Van De Kerkhof PC, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 microg g(-1) ointment. *Br J Dermatol*. 2001;144 Suppl 58:17-19.
11. Meghan Russell Assessing the Relationship between Vitamin D3 and Stratum Corneum Hydration for the Treatment of Xerotic Skin Johnson and Johnson Skin Research Center, CPPW, Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc., Skillman, NJ 08558, USA Nutrients 2012, 4, 1213-1218
12. Rizova E, Corroller M. Topical calcitriol--studies on local tolerance and systemic safety. *Br J Dermatol*. 2001;144 Suppl 58:3-10.
13. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD005028.
14. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 4:3-8.
15. vY. Oda, Y. Uchida, S. Moradian, D. Crumrine, P.M. Elias, D.D. Bikle. Vitamin D receptor and coactivators SRC 2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol*, 129 (2009), pp. 1367–1378
16. Jürgen Schaubert, Richard L. Gallo, Antimicrobial peptides and the skin immune defense system, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 122, Issue 2, August 2008, Pages 261-266, ISSN 0091-6749
17. Burkiewicz CJ, Guadagnin FA, Skare TL, do Nascimento MM, Servin SC, de Souza GD. Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers. *Rev Col Bras Cir*. 2012 Sep-Oct;39(5):401-7.
18. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2007;117:803-11.
19. Zasloff M. Sunlight, vitamin D, and the innate immune defenses of the human skin. *J Invest Dermatol*. 2005;125:xvi-xvii.

20. J.D. Heilborn, M.F. Nilsson, G. Kratz, G. Weber, O. Sorensen, N. Borregaard, et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium *J Invest Dermatol*, 120 (2003), pp. 379–389.
21. De Haes P, Garmyn M, Verstuyf A et al. Two 14-epi analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D3 protect human
5 keratinocytes against the effects of UVB. *Arch Dermatol Res* 2004; 12: 527-534
22. De Haes P, Garmyn M, Carmeliet G et al. Molecular pathways involved in the anti-apoptotic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in primary human keratinocytes. *J Cell Biochem* 2004; 93: 951–967.
23. De Haes P, Garmyn M, Degreef H, Vantieghem K, Bouillon R, Segert S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human
10 keratinocytes. *J Cell Biochem* 2003; 89: 663-673.
24. Wong G, Gupta R, Dixon K M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D and three low-calcemic analogs decrease UV-induced DNA damage via the rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90: 567-570.
25. De Haes P, Garmyn M, Verstuyf A et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and analogues protect primary human keratinocytes against UVB- induced DNA damage. *J Photochem Photobiol B* 2005; 78: 141-148
- 15 26. Reichrath, Jörg. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Experimental dermatology*, 2007, 16. Jg., Nr. 7, S. 618-625
27. Kielty CM, Whittaker SP, Grant ME, Shuttleworth CA. Type VI collagen microfibrils: evidence for a structural association with hyaluronan. *J Cell Biol.* 1992;118:979-90
28. Baccarani-Conti M, Vincenzi D, Cicchetti F, Mori G, Pasquali-Ronchetti I. Immunocytochemical localization of proteoglycans within normal elastin fibers. *Eur J Cell Biol.* 1990; 53:305-12
20
29. Cleland RL, Wang JL. Ionic polysaccharides. 3. Dilute solution properties of hyaluronic acid fractions. *Biopolymers.* 1970;9:799-810
30. Bhattacharya J, Cruz T, Bhattacharya S, Bray BA. Hyaluronan affects extravascular water in lungs of un-anesthetized rabbits. *J Appl Physiol.* 1989;66:2595-9
- 25 31. Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol.* 2004;17:207-13
32. Turino GM. The lung parenchyma--a dynamic matrix. (J. Burns Amberson lecture). *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132:1324-34
- 30 33. Robert A. Greenwald And Wai W. Moy Effect Of Oxygen-Derived Free Radicals On Hyaluronic Acid Arthritis And Rheumatism, Vol. 23, No. 4 (April 1980)

34. Eleni Papakonstantinou, Michael Roth and George Karakiulakis Hyaluronic acid A key molecule in skin aging. *Dermato-Endocrinology* 4:3, 253–258; July–December 2012.
35. Foschi D1, Castoldi L, Radaelli E, Abelli P, Calderini G, Rastrelli A, Mariscotti C, Marazzi M, Trabucchi E. Hyaluronic acid prevents oxygen free-radical damage to granulation tissue: a study in rats. *Int J Tissue React.* 1990;12(6):333-9.
36. Celebi S1, Tepe C, Yelken K, Celik O. Efficacy of dexpanthenol for pediatric post-tonsillectomy pain and wound healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013 Jul;122(7):464-7.
37. Siddharth Mukherjee, Abhijit Date, Vandana Patravale, Hans Christian Korting, Alexander Roeder, Günther Weindl Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety *Clinical Interventions in Aging* 2006;1(4) 327–348.
38. Wohlrab J1, Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(6):311-5.
39. Biro K1, Thaçi D, Ochsendorf FR, Kaufmann R, Boehncke WH. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis.* 2003 Aug;49(2):80-4.
40. Julia Steitz, Jürgen Brück, Julia Lenz, Steffi Büchs, Thomas Tüting. Peripheral CD8+ T Cell Tolerance Against Melanocytic Self-Antigens in the Skin Is Regulated in Two Steps by CD4+ T Cells and Local Inflammation: Implications for the Pathophysiology of Vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology* Volume 124, Issue 1, January 2005, Pages 144–150.
41. Knott A1, Koop U, Mielke H, Reuschlein K, Peters N, Muhr GM, Lenz H, Wensorra U, Jaspers S, Kolbe L, Raschke T, Stäb F, Wenck H, Gallinat S. A novel treatment option for photoaged skin. *J Cosmet Dermatol.* 2008 Mar;7(1):15-22.
42. The American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 8 December 2016.
43. WHO Model Formulary 2008 (PDF). World Health Organization. 2009. p. 496. ISBN 9789241547659. Retrieved 8 December 2016.
44. Prockop DJ, Kivirikko KI (1995). "Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy". *Annu. Rev. Biochem.* 64: 403-34.
45. Peterkofsky B (December 1991). "Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy". *Am. J. Clin. Nutr.* 54 (6 Suppl): 1135S–1140S.
46. Kivirikko KI, Myllylä R (1985). "Post-translational processing of procollagens". *Annals of the New York Academy of Sciences.* 460: 187-201.

47. Rebouche CJ (December 1991). "Ascorbic acid and carnitine biosynthesis". *Am. J. Clin. Nutr.* 54 (6 Suppl): 1147S–1152S. PMID 1962562.

48. Dunn WA, Rettura G, Seifter E, England S (September 1984). "Carnitine biosynthesis from gamma-butyrobetaine and from exogenous protein-bound 6-N-trimethyl-L-lysine by the perfused guinea pig liver. Effect of ascorbate deficiency on the in situ activity of gamma-butyrobetaine hydroxylase" (PDF). *J. Biol. Chem.* 259 (17): 10764-70. PMID 6432788.

49. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta SK, Levine M (February 2003). "Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention". *J Am Coll Nutr.* 22 (1): 18–35. doi:10.1080/07315724.2003.10719272. PMID 12569111. Archived from the original on July 21, 2010.

50. Traber MG, Stevens JF; Stevens (2011). "Free Radical Biology and Medicine – Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective". *Free Radical Biology and Medicine.* 51 (5): 1000–13 2011.

Формула изобретения

1. Композиция, содержащая по меньшей мере одно из витамина D3 или его предшественника или производного и по меньшей мере одно из гиалуроновой кислоты или ее производного, инкапсулированные в коллоидную систему-носитель на основе липидов.
- 5 2. Композиция по п. 1, где предшественник витамина D3 представляет собой 7-DHC или его производное.
3. Композиция по п. 1, где гиалуроновая кислота представляет собой смесь гиалуроновой кислоты с низкой молекулярной массой, средней молекулярной массой и высокой молекулярной массой.
4. Композиция по п. 1, где коллоидная система-носитель на основе липидов включает липосомы, ниосомы, трансферосомы, мицеллы, наночастицы, микроэмульсии и другие, предпочтительно липосомы, ниосомы, трансферосомы, наиболее предпочтительно липосомы.
- 10 5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая один или более дополнительных компонентов, выбранных из витамина А, предпочтительно ретинилпальмитата, по меньшей мере одного из витамина В, витамина С, предпочтительно L-аскорбиновой кислоты, и витамина Е, предпочтительно ацетата токоферола.
- 15 6. Композиция по п. 5, где по меньшей мере один витамин В представляет собой рибофлавин (витамин В2), никотинамид (витамин В3), декспантенол (провитамин В5) и/или фолиевую кислоту (витамин В9).
7. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая (i) ретинилпальмитат (витамин А), (ii) рибофлавин (витамин В2), (iii) никотинамид (витамин В3), (iv) декспантенол (провитамин В5), (v) фолиевую кислоту (витамин В9), (vi) L-аскорбиновую кислоту (витамин С) и (vii) ацетат токоферола (витамин Е).
- 20 8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая по меньшей мере один UV-фильтр.
9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из поверхностно-активных веществ, эмульгирующих средств, смягчающих средств, загущающих средств, консервантов с кондиционирующим действием, буферных
- 25 средств, увлажнителей, ароматизирующих средств.
10. Композиция по п. 9, где поверхностно-активное вещество представляет собой поликарбонат, поливинилпирролидон (PVP), поливидон, мембраны на основе повидона, повидон, коповидон, гипромеллозу или Eudragit EPO.
11. Композиция по п. 9, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 10–150, предпочтительно полисорбат PS20, такой как Alkest TW 20 и Tween 20.
- 30

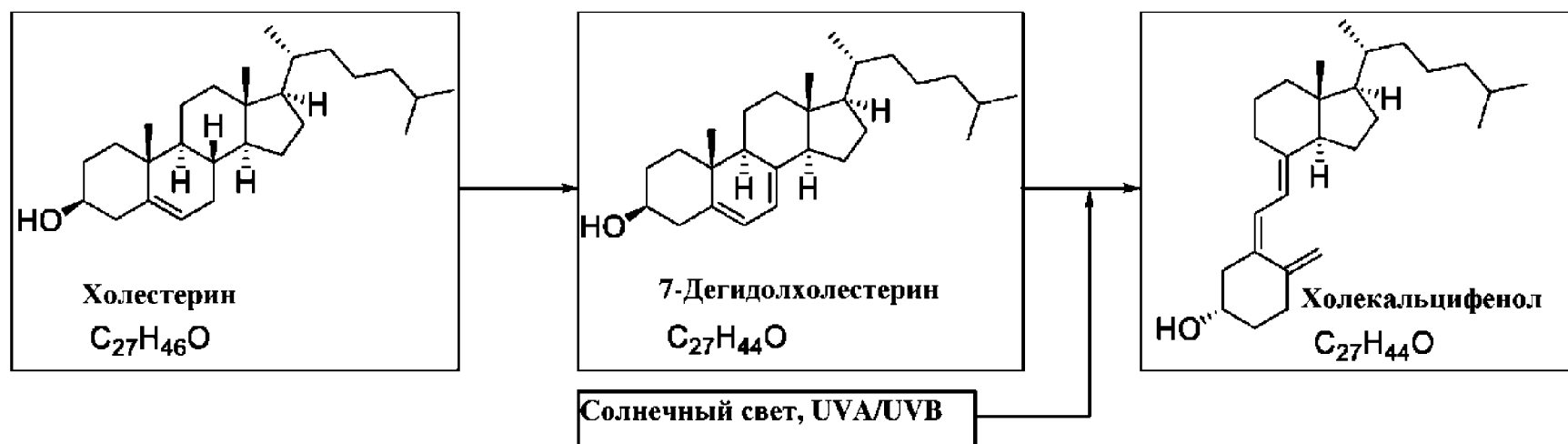
12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где коллоидная система-носитель на основе липидов состоит из одного или более компонентов, выбранных из фосфолипидов, лецитина, сфингомиелина, линоленовой кислоты, линолевой кислоты, фосфатидилхолина и каприлового/капринового триглицерида.

5 13. Состав для местного применения, содержащий композицию по любому из пп. 1-12, в твердой, жидкой или полутвердой форме, предпочтительно в форме эмульсий, микроэмульсий, водных дисперсий, масел, видов молочка, бальзамов, пен, водных или масляных лосьонов, водных или масляных гелей, кремов, растворов, водно-спиртовых растворов, водно-гликолевых растворов, гидрогелей, сывороток, мазей, муссов, паст, спреев или аэрозолей или трансдермальных пластырей.

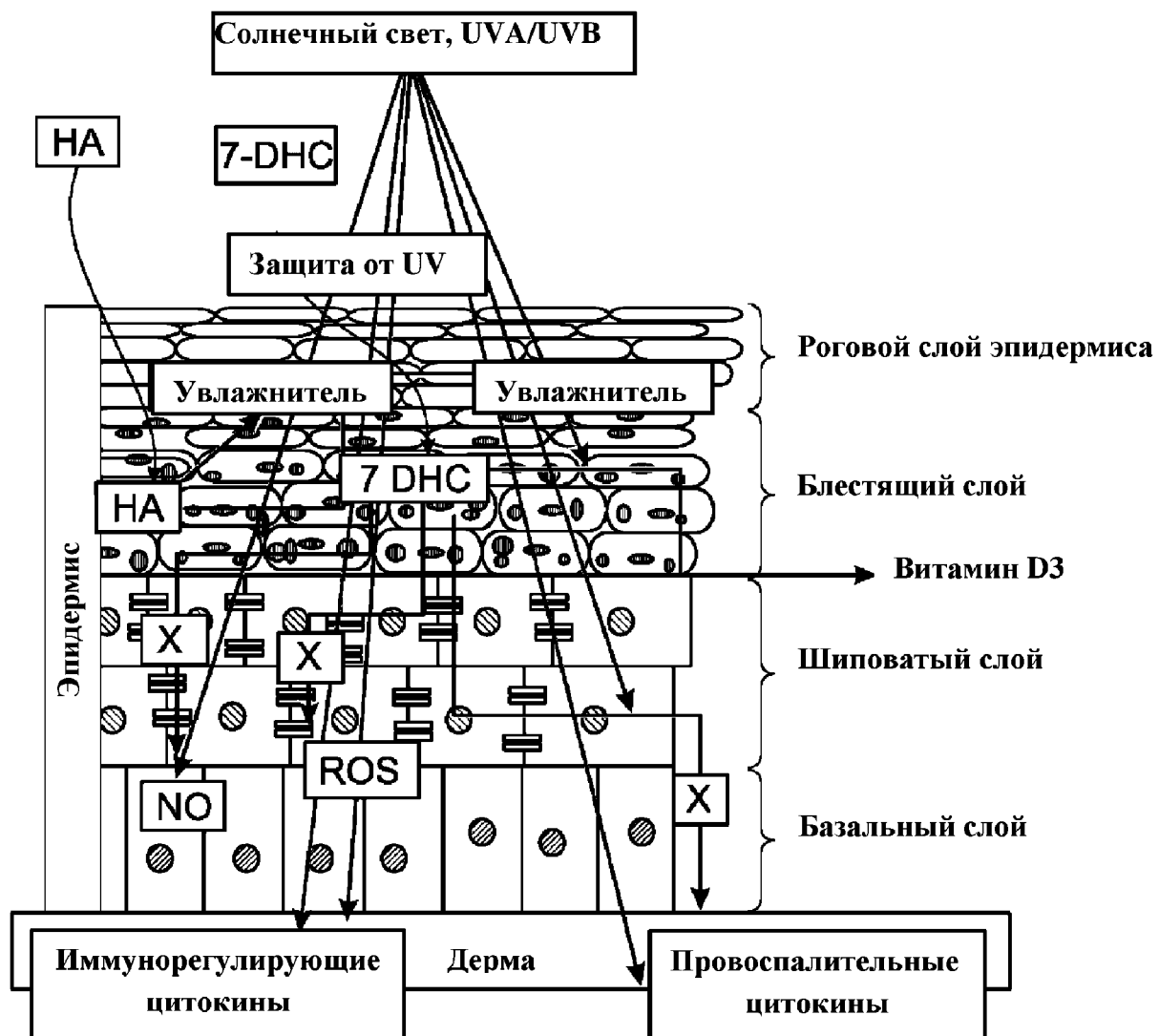
10 14. Применение композиции по любому из пп. 1-12 или состава для местного применения по п. 13 в предупреждении и/или лечении нарушений состояния кожи, воспаленной кожи, а именно экземы, розацеа, атопического дерматита, псориаза, в том числе фотоповреждения (такого как обусловленная воздействием солнечного излучения воспаленная и покрасневшая кожа), атрофии кожи, диспигментации кожи (пятна/точки), фотодерматита (эритемы: воспаленной и покрасневшей кожи), телеангиэктазии (купероза) и в предупреждении фотодерматита (эритемы), актинического кератоза.

15 15. Способ предупреждения и/или лечения фотоповреждения кожи у субъекта, предусматривающий введение композиции по любому из пп. 1-12 или состава для местного применения по п. 13 субъекту в количестве, эффективном для предупреждения и/или лечения фотоповреждения кожи (например, вызванного действием солнечного излучения повреждения), в частности, предупреждения и/или лечения атрофии кожи, диспигментации кожи (пятна/точки), фотодерматита (эритемы: воспаленной и покрасневшей кожи), телеангиэктазии (купероза) и предупреждения фотодерматита (эритемы), актинического кератоза.

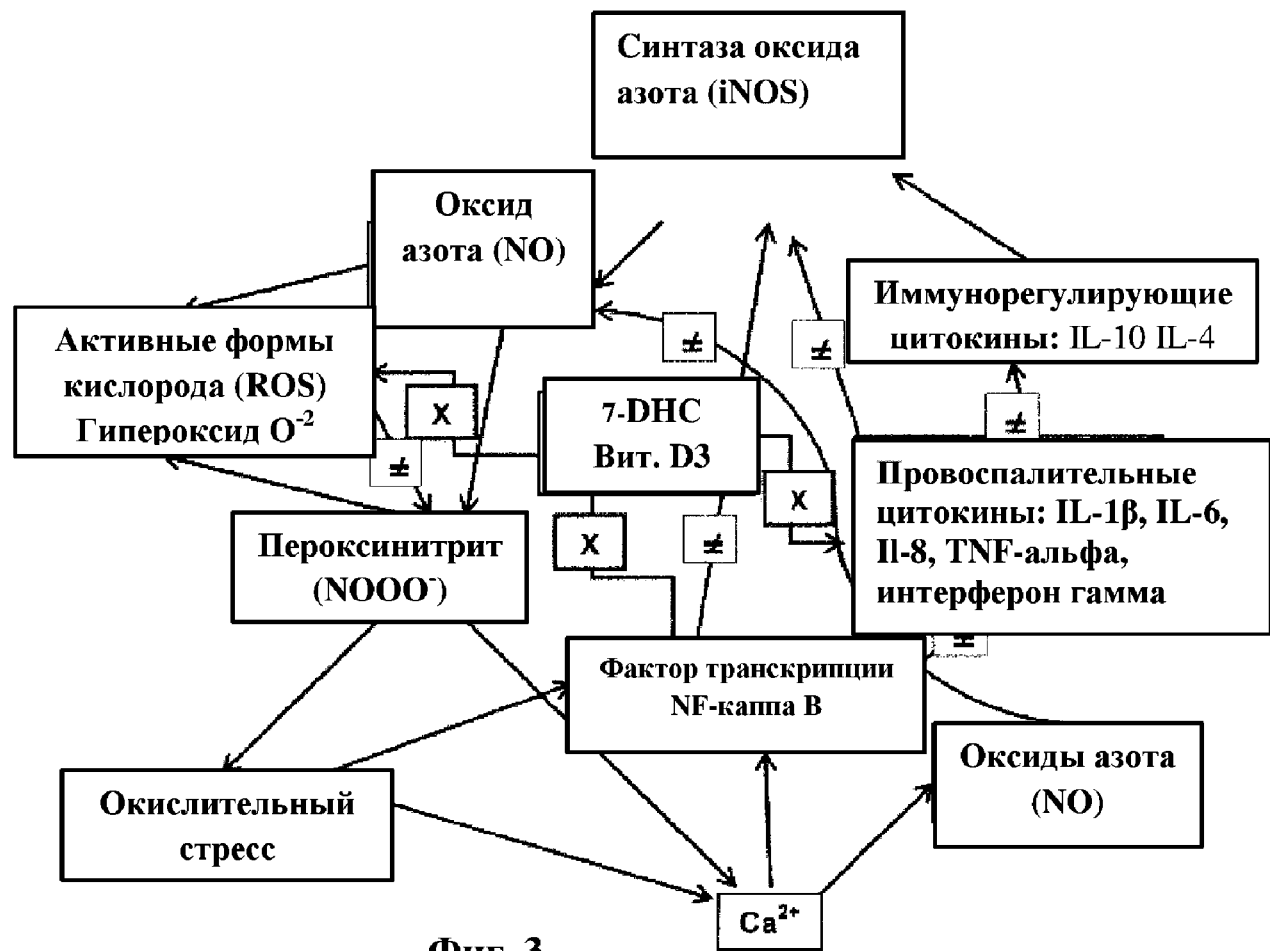
20



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3