

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091941 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.03

(22) Дата подачи заявки
2018.09.12

(51) Int. Cl. A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61K 8/06 (2006.01)

(54) РЕГЕНЕРИРУЮЩАЯ КОМПОЗИЦИЯ С РАЗГЛАЖИВАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОЖИ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 102017000102009

(32) 2017.09.12

(33) IT

(86) PCT/IB2018/056958

(87) WO 2019/053606 2019.03.21

(71) Заявитель:

ПРОМОИТАЛИЯ ГРУП С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

Транфалья 'Эджилио, Матано'
Валерио (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение касается регенерирующей композиции с лифтингом кожи и антивозрастным эффектом на основе хлорированных производных уксусной кислоты, пропиленгликоля и гидроксида натрия для применения при лечении дефектов кожи, вызванных растяжками, угревыми рубцами, солнечным ожогом, провисанием кожи, гиперпигментацией, шрамами в различных частях тела, например на лице, шее, груди, молочных железах, внутренних частях, руках, лобке, больших половых губах, в паховой и перианальной областях, которая способна преодолевать проблемы, которые все еще присутствуют в продуктах прототипов, способа получения указанной композиции и способа применения.

A1

202091941

202091941

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 564306ЕА/061

РЕГЕНЕРИРУЮЩАЯ КОМПОЗИЦИЯ С РАЗГЛАЖИВАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОЖИ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается продукта для ухода за кожей в косметических целях; в частности, оно касается композиции для применения при регенерирующих обработках с эффектом лифтинга и антивозрастным эффектом, для лечения дефектов кожи, являющихся результатом растяжек, угревых рубцов, солнечного ожога, провисания кожи, гиперпигментации, шрамов на различных частях тела, например, на лице, шее, груди, молочных железах, внутренней поверхности бедер, руках, лобке, больших половых губах, в паховой и перианальной областях.

Уровень техники

Многие проблемы, связанные с внешним видом кожи как результатом угревых рубцов и с омоложением лица, в настоящее время решают с помощью новых технологий. Актуальные продукты, которые являются наиболее подходящими и безопасными для местного применения, и системные антиоксиданты, которые могут противостоять действию свободных радикалов, ответственных за повреждение структуры ДНК клеток, изучаются на основе анализа типа и состояния кожи.

Одним из наиболее часто применяемых способов является химический пилинг, который представляет собой косметическую обработку, стимулирующую отшелушивание, посредством нанесения химического вещества на кожу и последующее обновление клеток кожи.

Химический пилинг действует на кожу по различным механизмам:

он стимулирует обновление клеток посредством удаления и отшелушивания мертвых клеток рогового слоя, таким образом, действительно ускоряя обновление клеток, которое уже естественным образом происходит в дерме;

он удаляет поврежденные и дегенерированные клетки кожи, которые заменяются нормальными клетками кожи;

он вызывает временное местное воспаление, которое активирует выработку коллагена и эластина (для оживления и омоложения дермы путем стимуляции фибробластов с образованием аутологичного коллагена).

Таким образом, пилинг может действовать как на более поверхностных, так и на более глубоких уровнях дермы, но глубокий пилинг предполагает больший риск побочных эффектов; поэтому предпочтительно проводить несколько сеансов поверхностного пилинга или пилинга средней глубины.

В настоящее время в дерматологии широко применяют пилинг, где используются новые вещества, такие как миндальная кислота (альфа-гидроксикислота, имеющая высокую молекулярную массу), пировиноградная кислота, койевая кислота, салициловая кислота или ассоциации разных кислот, кроме простой гликолевой кислоты, которая

широко распространена с начала 1990 годов. Действительно, применяют так называемые пилинговые составы, то есть комбинации нескольких веществ в одном продукте, которые используют синергетическое действие различных веществ.

Одним из наиболее эффективных химических пилинговых агентов определенно является трихлоруксусная кислота (ТСА). Пилинг трихлоруксусной кислотой всегда требует полной предварительной информированности о его возможностях и ограничениях, так как способ не лишен рисков и побочных эффектов, таких как мацерация и некроз. Обработка может быть более или менее интенсивной в соответствии с процентным содержанием используемой кислоты. Для поверхностного пилинга применяют 10-25% раствор с целью противодействия ранним признакам старения (мелким морщинам, бледному цвету лица), угревой сыпи, поверхностному кератозу, для глубокого очищения кожи и сокращения пор. Вместо этого ТСА при 35-50% дает более глубокое отшелушивание, которое достигает более глубоких слоев кожи (ретикулярной дермы) и часто заставляет пациента оставаться дома в течение 6-7 дней; во всех случаях эффекты оптимальны и кожа полностью обновляется.

Трихлоруксусная кислота не требует нейтрализации при нанесении; ее можно смывать водой для охлаждения и смягчения жжения.

После пилинга посредством ТСА кожа лица имеет коричневый цвет, который изменяется после отшелушивания на легкое покраснение, которое исчезает за 24-48 час. В течение этого периода отшелушивания, который может длиться до одной недели (в соответствии с используемой концентрацией), пациенту следует избегать воздействия солнца и не следует удалять остатки кожи; время заживления составляет порядка нескольких дней для легкого пилинга (10% ТСА) и примерно 7-10 дней для более глубокого пилинга (ТСА 25-35%).

Побочные эффекты и недостатки химического пилинга, выполняемого с использованием ТСА, могут быть значительными, так как агент является довольно агрессивным, и чтобы достичь практического эффекта, основанного на преимуществах отшелушивания и обновления кожи, кислота должна проникнуть в глубину через эпидермис к дерме, вызывая, таким образом, структурное повреждение эпидермиса и дермы в результате денатурации и преципитации белка кожи, что обычно вызывает побеление поверхности кожи. Денатурация белка приводит к образованию струпа, то есть темной бляшки из некротизированной ткани, в результате заживления которой происходит требуемое обновление кожи; однако процесс заживления и замены занимает от 7 до 10 дней, в течение которых кожа пациента выглядит покрытой непривлекательной плотной темной коркой.

В Итальянском патенте № 1359709 описан продукт для лечения патологий кожи, таких как угревая сыпь, рубцы, являющиеся результатом угрей, ветряной оспы и подобного, солнечный ожог и старение, веснушки, морщины, провисание кожи и подобное, содержащий подходящее количество трихлоруксусной кислоты в диапазоне от 15 до 50% масс., предпочтительно 33% масс., подходящее количество пероксида водорода

в диапазоне от 85 до 50% масс., предпочтительно 67% масс., и подходящее количество основного соединения, выбранного из аммиака, триэтаноламина и подобного, имеющий рН от 2,3 и 2,6 и адаптированный для применения на пациенте для косметической обработки кожи.

Чтобы облегчить побочные эффекты композиций на основе ТСА, применяемых для косметических обработок, разработаны и продаются продукты, в которых также используют 5% койевую кислоту совместно с 33% трихлоруксусной кислотой и пероксидом водорода, причем койевая кислота быстро проникает в мембраны кератиноцитовых клеток и сразу нейтрализует эффект чрезмерного отшелушивания ТСА.

Однако в основе искомого практического эффекта регенеративного действия и лифтинга лежит травмирование кожи, которое может запускать реструктурирующее действие и естественный процесс биовосстановления.

Несмотря на применение растворов, имеющих целью ограничение или устранение многих очевидных недостатков способов химического пилинга на основе ТСА, они не могут преодолеть проблем, еще имеющих в прототипах; таким образом, сильно ощущается потребность в альтернативных продуктах на основе ТСА-отшелушивающего агента, которые могут максимально улучшать лифтинг и биорегенерирующие эффекты пилинга, нейтрализуя таким образом побочные эффекты.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является получение регенерирующей композиции с эффектом лифтинга и антивозрастным эффектом для применения при лечении дефектов кожи, являющихся результатом растяжек, угревых рубцов, солнечного ожога, провисания кожи, гиперпигментации, шрамов на различных частях тела, например, на лице, шее, груди, молочных железах, внутренней поверхности бедер, руках, лобке, больших половых губах, в паховой и перианальной областях, которая способна преодолевать проблемы, которые еще имеются в продуктах прототипов.

Кроме того, настоящее изобретение касается способа получения указанной композиции и способа ее применения.

Подробное описание изобретения

Описанной цели достигают, применяя композицию, предполагаемую к использованию для химического пилинга, которая может максимально улучшить эффекты лифтинга и биорегенерации посредством химического пилинга, ограничивая недостатки и побочные эффекты для пациента.

Композиция по изобретению содержит смесь одного или более хлорированных производных уксусной кислоты, гликолевого растворителя, предпочтительно пропиленгликоля, буферированную основным соединением, для получения конечного значения рН композиции от 2,0 до 4,0. Предпочтительное значение рН композиции составляет от 2,0 до 3,0.

Согласно изобретению, предпочтительными хлорированными производными уксусной кислоты являются моноклоруксусная кислота (МСА), дихлоруксусная кислота

(DCA) и трихлоруксусная кислота (TCA).

Таким образом, по сравнению с композициями прототипов на основе TCA и пероксида водорода композиция по изобретению отличается присутствием пропиленгликольного растворителя совместно с одним или более хлорированными производными уксусной кислоты.

Композиция по настоящему изобретению, составленная на основе одного или более хлорированных производных уксусной кислоты, растворенных в гликолевом растворителе при регулируемом pH, обладает большей проникающей способностью, чем композиции прототипов, так как такой растворитель может снижать полярность указанных выше молекул; так что растворенное в гликоле хлорированное производное уксусной кислоты, которое действует как отшелушивающий агент, может быстро достигать среднего слоя дермы, где количество водного раствора, присутствующего в основном веществе пациента, больше, чем в гликогеновой композиции. Достигнув дермы, хлорированное производное уксусной кислоты претерпевает модификацию под действием растворителя, стремится раствориться в водном компоненте, присутствующем в дерме, становясь, таким образом, более кислым и способным в большей степени атаковать дермальные белки и коллаген, присутствующий в слое кожи, который является истинной целью обновляющего действия. Таким образом, с помощью композиции по изобретению получают эффективную денатурацию белка, допускающую стимуляцию производства фибробластами новых волокон без использования способствующих окислению веществ, таких как пероксид водорода; таким образом, композиция развивает свой регенерирующий эффект и антивозрастной эффект при ограничении побочных эффектов химического пилинга.

Согласно изобретению, предпочтительным буферным агентом является гидроксид натрия. Применение гидроксида натрия в качестве буферного агента в гликолевой среде придает композиции по изобретению особо предпочтительные свойства по сравнению с композициями прототипов, в которых используют для той же цели производные аммиака или триэтаноламин (TEA). Действительно, применение аммиачных производных или триэтаноламина имеет недостаток, делая композицию менее стабильной, так как получаемая в результате нейтрализации соль может легко разрушаться, особенно в сочетании с окислителями, такими как пероксид водорода или его функциональные эквиваленты.

Поэтому композиция по изобретению, содержащая смесь одного или более хлорированных производных уксусной кислоты в гликолевом растворителе, буферированную гидроксидом натрия вместо производных аммиака или TEA, является особо стабильной; при этом впоследствии избегают возможного производства токсических метаболитов в результате разрушения активных составляющих.

Действительно, в композициях прототипов пероксид водорода, который в кислой среде очень реактивен в клеточных структурах, имеет тенденцию очень легко разлагаться на воду и газообразный кислород, таким образом, подвергая продукт угрозе взрыва среди

прочих рисков. Разложившуюся таким образом смесь далее нельзя использовать, так как хлорированная уксусная кислота не буферирована подходящим образом, и это подвергает пациента возможному риску проявления фрист-эффекта, что является типичным эффектом поверхностного отбеливания вследствие денатурации и преципитации дермальных белков после чрезмерно интенсивного пилинга.

Кроме того, вследствие своей высокой полярности смеси для пилинга на основе ТСА и пероксида водорода имеют меньшую проникающую способность с результирующим эффектом, ограниченным только поверхностными слоями дермы.

Производные аммиака или ТЕА имеют недостаток, делая соединение менее стабильным, так как соль, получаемая в результате нейтрализации, легче разрушается, особенно в сочетании с окислителями, такими как пероксид водорода или его производные. По этой причине предпочтительно хранить косметические продукты, содержащие такие смеси, при температурах ниже температур окружающей среды.

Все эти недостатки отсутствуют в композиции по настоящему изобретению, где не содержится пероксида водорода или его эквивалентов и используется гидроксид натрия в гликолевой среде для регулирования величины рН.

За последние годы наблюдается большой прогресс в определении параметров биологических процессов, лежащих в основе процесса старения, с точки зрения внешнего вида и функции с последующим определением наилучших и наиболее эффективных стратегий лечения эффектов такого старения, показано, что старение является результатом сложного набора биологических и метаболических процессов и сильно зависит от генетики. Таким образом, наблюдалось, что для более полного и эффективного подхода к противодействию эффектам старения кожи полезно объединить антиокислительное действие, эффект против образования морщин/антивозрастной и осветляющий эффект со специфическим дермо-косметическим действием, достигаемым посредством химического пилинга, для обеспечения основных элементов и молекул с целью регенерации и поддержания здоровья кожи.

Согласно другому аспекту изобретения, в описанной композиции, эффект обработки смесью хлорированных производных уксусной кислоты и пропиленгликоля, буферированной гидроксидом натрия, можно дополнительно усилить действием других молекул, которые составляют часть настоящей композиции в качестве компонентов со вспомогательной функцией, например: пероксида мочевины, коэнзима Q10, миндальной кислоты, койевой кислоты, гексапептида-1, экстракта солодки.

Пероксид мочевины распадается на кислород, который производит окислительный эффект и отбеливание, и мочевины, которая действует как увлажнитель и кератинолитический агент. Пятьдесят процентов пероксида распадается с образованием кислорода в течение первых 2 час. после нанесения и остается активным еще в течение 6 час., вызывая, таким образом, продолжительный эффект во времени.

Коэнзим Q10 или убихинон представляет собой молекулу гидрофильного/липофильного баланса, обеспечивающую действие, как в водной, так и в

гидрофобной среде. Его роль заключается в том, чтобы действовать в качестве поглотителя свободных радикалов, как присутствующих локально, так и образующихся в результате диссоциации пероксида мочевины.

Миндальная кислота принадлежит к категории альфа-гидроксикислот, молекулы которых широко применяются в косметике именно для изготовления отшелушивающих, осветляющих и антиоксидантных кремов.

Миндальная кислота описана и широко применяется благодаря своим необычным отшелушивающим свойствам, а ее использование в косметических продуктах дает значительные преимущества по сравнению с другими альфа-гидроксикислотами. В отличие от гликолевых кремов и продуктов, приготовленных на основе других химических эксфолиантов, косметические продукты на основе миндальной кислоты не являются фотосенсибилизаторами. Кроме того, после нанесения на кожу миндальная кислота вызывает меньшую эритему, которая в некоторых случаях почти незаметна.

Койевая кислота, присутствующая в композиции по изобретению, обеспечивает осветляющее действие и обладает депигментационными (а также антиоксидантными) свойствами. Молекула койевой кислоты действует, проникая глубоко в слои кожи, где она блокирует действие ферментов, вовлеченных в процесс производства меланина; это определяет положительный эффект при лечении признаков старения кожи, а также при лечении гиперпигментации на поверхности и на глубоких уровнях, где это эффективно, действуя на уровень рогового слоя для противодействия признакам старения кожи и стимулирования и восстановления эластичности кожи.

На другие вторичные дефекты, которые типичны для старения кожи, воздействует гексапептид-1, присутствующий в композиции по изобретению. Действительно, известно, что сокращения мимических мышц являются основным стимулом для образования морщин, вызванным как нормальным прогрессированием старения, так и негативными факторами среды (солнечным излучением). Конечным результатом является ряд метаболических, клеточных, гистологических и физиологических процессов, которые завершаются потерей эластичности, воды, ряда эластичных волокон дермальными и эпидермальными стромальными клетками и производством свободных радикалов. Используемый в настоящей композиции гексапептид-1 представляет собой пептид, состоящий из шести аминокислот, имеющих активность, сравнимую с активностью ботулотоксина А, действующего на высвобождение катехоламинов, которые являются химическими медиаторами сокращения мышц; таким образом, при нанесении на кожу он может временно снижать тоническое сокращение лицевых мышц, отвечающее за появление мимических морщин. Он используется в продуктах для укрепления кожи и предотвращающих старение, благодаря своей способности расширять глубокие складки и мимические морщины.

Экстракт солодки оказывает серьезное противовоспалительное, защитное и стабилизирующее действие на клеточные мембраны.

Следовательно, благодаря уникальной синергии активных компонентов,

абсорбируемых через кожу, обеспечиваются более длительные и ощутимые результаты против признаков старения на обработанной коже; композиция по изобретению в качестве агента для химического пилинга предпочтительно сочетает мощные свойства обновления дермальных и эпидермальных клеток и тканей за счет компонентов, обладающих антиоксидантным, противодействующим образованию морщин/антивозрастным и осветляющим действием, не вызывая особо тяжелых побочных эффектов в обработанной области тела, например, отшелушивания в результате денатурации дермальных и эпидермальных белков, на которое указывает эффект осветления кожи, или высвобождения токсичных продуктов в результате разложения используемых активных компонентов.

В первом варианте осуществления композиция по изобретению содержит:

- смесь одного или более хлорированных производных уксусной кислоты при концентрации в диапазоне от 1 до 50% масс. от общей массы композиции, предпочтительно от 25 до 35% масс. от общей массы композиции;
- глицерин при концентрации в диапазоне от 1 до 20% масс. от общей массы композиции, предпочтительно от 5 до 15% масс. от общей массы композиции;
- гликолевый растворитель при концентрации в диапазоне от 1 до 10% масс. от общей массы композиции, предпочтительно от 3 до 8% масс. от общей массы композиции, где гликолевый растворитель предпочтительно представляет собой пропиленгликоль;
- миндальную кислоту при концентрации в диапазоне от 1 до 10% масс. от общей массы композиции; предпочтительно от 3 до 8% масс. от общей массы композиции;
- койевую кислоту при концентрации в диапазоне от 1 до 10% масс. от общей массы композиции; предпочтительно от 3 до 8% масс. от общей массы композиции;
- гидроксид натрия при концентрации в диапазоне от 1 до 10% масс. от общей массы композиции; предпочтительно от 0,5 до 1,5% масс. от общей массы композиции;
- ксантановую смолу при концентрации в диапазоне от 0,1 до 3% масс. от общей массы композиции, предпочтительно between 0,25 и 2% масс. от общей массы композиции;
- гексапептид-1 при концентрации в диапазоне от 0,1 до 5% масс. от общей массы композиции, предпочтительно от 1,5 до 3,0% масс. от общей массы композиции;
- коэнзим Q10 при концентрации в диапазоне от 0,01 до 2% масс. от общей массы композиции, предпочтительно от 0,1 до 1% масс. от общей массы композиции;
- дистиллированную воду до 100% масс.

Во втором варианте осуществления композиция по изобретению содержит:

- пероксид мочевины при концентрации в диапазоне от 0,1 до 0,09%.

Что касается первого варианта осуществления изобретения, особо предпочтительный препарат содержит:

- хлорированное производное уксусной кислоты, выбранное из монохлорацетат и дихлорацетат, 33% масс. от общей массы композиции;
- пропиленгликоль, 5% масс. от общей массы композиции;

- экстракт корня солодки, 0,1% масс. от общей массы композиции;
- миндальную кислоту, 5% масс. от общей массы композиции;
- койевую кислоту, 5% масс. от общей массы композиции;
- гидроксид натрия, 1% масс. от общей массы композиции;
- ксантановую смолу, 0,5% масс. от общей массы композиции;
- гексапептид-1, 2,5% масс. от общей массы композиции;
- коэнзим Q10, 0,2% масс. от общей массы композиции;
- пероксид мочевины, 1% масс. от общей массы композиции;
- дистиллированную воду до 100% масс.

Что касается второго варианта осуществления изобретения, особо предпочтительный препарат содержит:

- трихлоруксусную кислоту, 33% масс. от общей массы композиции;
- глицерин, 10% масс. от общей массы композиции;
- пропиленгликоль, 5% масс. от общей массы композиции;
- миндальную кислоту, 5% масс. от общей массы композиции;
- койевую кислоту, 5% масс. от общей массы композиции;
- гидроксид натрия, 1% масс. от общей массы композиции;
- ксантановую смолу, 0,5% масс. от общей массы композиции;
- гексапептид-1, 2,5% масс. от общей массы композиции;
- коэнзим Q10, 0,2% масс. от общей массы композиции;
- дистиллированную воду до 100% масс.

Композиции по изобретению дополнительно содержат наполнители, известные в данной области, такие как загустители, консерванты, антиоксиданты.

Композиции по изобретению представлены в форме, подходящей для локального нанесения на кожу пациента, получающего лечение, предназначенное для устранения или уменьшения дефектов кожи, вызванных растяжками, угревыми рубцами, солнечным ожогом, провисанием кожи, гиперпигментацией, шрамами на различных частях тела, например, на лице, шее, груди, молочных железах, внутренней поверхности бедер, руках, лобке, больших половых губах, в паховой и перианальной областях, например, в виде крема, геля, мази, жидкого раствора, пластыря.

Способ применения композиции по изобретению включает следующий протокол для каждого применения:

- a) тщательная очистка и высушивание кожи в области, где будет проводиться лечение;
- b) нанесение количества композиции, подходящего для покрытия площади поверхности кожи примерно 5-10 см², и массаж до полного впитывания;
- c) действовать, как описано в пункте b), до достижения обработки всей области;
- d) повторить стадии b) и c) максимально до пяти раз за один сеанс в одних и тех же областях кожи;
- e) нанесение питательного солнцезащитного крема на всю обрабатываемую

область.

Описанный метод лечения можно повторить через 15 дней, до 6 сеансов.

Такой цикл лечения можно проводить дважды в год через 6 месяцев.

Возможность проведения описанного лечения пациента должна быть оценена врачом.

Если хлорированное производное уксусной кислоты представляет собой моноклоруксусную или дихлоруксусную кислоту и их смеси, то соответствующую композицию можно получить способом, который включает следующие стадии:

а) приготовление смеси подходящего количества миндальной кислоты, подходящего количества моноклоруксусной и/или трихлоруксусной кислоты и подходящего количества койевой кислоты в воде;

б) приготовление второй смеси, получаемой растворением подходящего количества пероксида мочевины в гликолевом растворителе, где растворитель предпочтительно представляет собой пропиленгликоль;

с) смешивание смеси, полученной в пункте а), со смесью, полученной в пункте б);

д) медленное добавление к смеси, полученной в пункте с), количества гидроксида натрия, подходящего для достижения конечного значения рН смеси от 2,0 до 4,0, предпочтительно от 2,0 до 3,0;

е) добавление к смеси, полученной в пункте д), всех остальных компонентов друг за другом и доведение объема до конечного значения дистиллированной водой.

Вместо этого, если хлорированное производное уксусной кислоты представляет собой ТСА, процесс включает следующие стадии:

а) приготовление смеси подходящего количества миндальной кислоты, подходящего количества трихлоруксусной кислоты и подходящего количества койевой кислоты в воде;

б) добавление к смеси, полученной в пункте а), подходящего количества гликолевого растворителя, где растворитель предпочтительно представляет собой пропиленгликоль;

с) медленное добавление к смеси, полученной в пункте б), количества гидроксида натрия, подходящего для достижения конечного значения рН смеси от 2,0 до 4,0, предпочтительно от 2,0 до 3,0.

д) добавление к смеси, полученной в пункте с), всех остальных компонентов друг за другом и доведение объема до конечного значения дистиллированной водой.

Подходящим количеством миндальной кислоты, используемой в способе получения композиции по изобретению, является такое количество, которое позволяет получить конечную композицию, где концентрация миндальной кислоты составляет от 1 до 10% масс. от общей массы композиции; предпочтительно от 3 до 8% масс. от общей массы композиции; подходящим количеством хлорированного производного уксусной кислоты, используемого в способе получения композиции по изобретению, является такое количество, которое позволяет получить конечную композицию, где концентрация

хлорированного производного уксусной кислоты составляет от 1 до 50% масс., предпочтительно от 25 до 35% масс.; где концентрация миндальной кислоты составляет от 10 до 50% масс., предпочтительно от 25 до 35% масс.; подходящим количеством койевой кислоты, используемой в способе получения композиции по изобретению, является такое количество, которое позволяет получить конечную композицию, где концентрация койевой кислоты составляет от 1 до 10% масс. от общей массы композиции; предпочтительно от 3 до 8% масс. от общей массы композиции; подходящим количеством пропиленгликоля, используемого в способе получения композиции по изобретению, является такое количество, которое позволяет получить конечную композицию, где концентрация пропиленгликоля составляет от 1 до 10% масс. от общей массы композиции; предпочтительно от 3 до 8% масс. от общей массы композиции.

Следует понимать, что все остальные компоненты композиции добавляют к смеси, полученной в пункте d), в количестве, подходящем для получения конечной концентрации каждого компонента в описанной выше композиции.

На стадии d) двух описанных способов гидроксид натрия добавляют так, чтобы не вызвать повышения температуры образующейся смеси, не прибегая к средствам внешнего охлаждения.

Теперь изобретение будет описано с помощью примеров препаратов и экспериментов, в которых применяют настоящее изобретение, которые позволяют выделить преимущество, вытекающее из его использования по сравнению с композициями прототипов, применяемых для той же цели.

Примеры

Пример 1 - препарат А

Ингредиент	% масс./масс.
Трихлоруксусная кислота	33
Глицерин	10
Пропиленгликоль	5
Миндальная кислота	5
Койевая кислота	5
Ксантановая смола	0,5
Гидроксид натрия	1
Гексапептид-1	2,5
Коэнзим Q10	0,2
Дистиллированная вода до 100	

Пример 2 - препарат С

Ингредиент	% масс./масс.
Монохлоруксусная кислота	33

Пероксид мочевины	1
Пропиленгликоль	5
Экстракт корня солодки	0,1
Койевая кислота	5
Ксантановая смола	0,5
Гидроксид натрия	1
Гексапептид-1	2,5
Коэнзим Q10	0,2
Дистиллированная вода до 100	

Экспериментальная часть

Целью исследования является оценка эффективности композиции по изобретению, отличающейся тем, что она содержит смесь хлорированной уксусной кислоты в гликолевом растворителе, буферированную гидроксидом натрия для применения при лечении дефектов кожи, вызванных старением, наличием растяжек, акне или угревыми рубцами, общей дряблостью, по сравнению с композициями, отличающимися тем, что они содержат смесь хлорированного производного уксусной кислоты, пероксида водорода или мочевины, буферированную основным соединением, таким как аммиак или ТЕА, в качестве отшелушивающего агента.

Исключающими критериями в исследовании были следующие:

- история острых аллергических реакций;
- женщины детородного возраста, не использующие контрацептивы;
- соматическое заболевание, то есть заболевание или состояние, которое, по мнению исследователя, затрудняет интерпретацию результата теста;
- ВИЧ-инфицирование;
- беременность и грудное вскармливание;
- подозрение на злокачественное новообразование;
- симптомы, вызванные измененным психическим состоянием или дееспособностью (психоз, бред, галлюцинации);
- пациенты с историей наркозависимости или постоянного злоупотребления алкоголем, что может негативно повлиять на соблюдение пациентом процедур исследования;
- участие в другом клиническом исследовании в течение последних 30 дней до начала данного исследования.

В испытание были включены следующие пациенты:

- пациенты с неравномерной эластичностью кожи и пигментацией кожи;
- пациенты с возрастными дегенеративными изменениями дермы, кожи и подкожного жира, которые проявляются в виде нескольких морщин;
- пациенты с растяжками;

- пациенты с акне и угревыми рубцами;
- пациенты с дряблостью влагалищной и перианальной области.

В итоговой таблице приведены дополнительные подробности.

Эксперименты проводили на образцах от 16 пациентов, поделенных на четыре экспериментальные группы: А, В, С и D.

Все пациенты в возрасте от 25 до 65 лет, включенные в исследование, были проинформированы о виде лечения, подписали информационное согласие и добровольно подвергались лечению, которое проводилось в соответствии с методами и дозировками, предусмотренными для способа, описанного в настоящем документе.

Пациенты в группе А принимали препарат А состава, указанного выше в примере 1; пациенты в группе С принимали препарат С состава, указанного выше в примере 2; пациенты в группе В принимали фармацевтический препарат В, содержащий 33% трихлоруксусной кислоты, 5% койевой кислоты, пероксид водорода и стабилизирующие агенты.

Пациенты в группе D принимали галенов препарат D, содержащий 33% монохлоруксусной кислоты, 5% койевой кислоты, пероксид водорода и стабилизирующие агенты.

Эффективность композиций препаратов А и С по изобретению при косметической обработке, направленной на уменьшение или устранение дефектов кожи, сравнивали с композициями В и D, используемыми в практике химического пилинга.

Ниже в таблице 1 суммированы характеристики экспериментальных групп и типы лечения.

Таблица 1

	Тип лечения (применяемая композиция)	Количество пациентов
Группа А	Препарат А (ТСА, пропиленгликоль, гидроксид натрия)	4
Группа В	Препарат В (ТСА, пероксид водорода, ТЕА)	4
Группа С	Препарат С (МСА, пропиленгликоль, гидроксид натрия)	4
Группа D	Препарат D (МСА, пероксид водорода, ТЕА)	4

Перед первым сеансом лечения пациентов подвергали детальному анализу, состоящему из осмотра невооруженным глазом, с последующим анализом с помощью лупы под источником искусственного белого (неонового света) и под лампой Вуда, и затем обследованию дефектов пальпацией. Обрабатываемые области анализировали на ощупь, чтобы оценить трение и тактильное ощущение любых неровностей и степень уплотнения кожи с помощью процедур сдавливания для определения механических свойств растяжимости и эластичности.

Были сделаны фотографии обрабатываемых участков в одинаковых условиях для

получения объективной оценки результатов, полученных во времени на протяжении лечения и последующего наблюдения.

Эффективность, безопасность и переносимость лечения оценивали по произвольной шкале уровней улучшения типичных клинических признаков изменения кожи, специально предварительно построенной экспериментаторами, на которой учитывались результаты первоначального анализа, проведенного на пациентах, по сравнению с признаками, присутствующими у пациентов, по прошествии одного года с начала испытания, в течение которого пациенты принимали два цикла лечения по шесть применений каждый с интервалом в шесть месяцев.

Таблица 2 - шкала уровней улучшения клинических признаков

Уровень	Полученный результат	Полученный эффект
1	Превосходное улучшение	Исключительная коррекция после одного сеанса обработки
2	Значительное улучшение	Значительное, но еще не оптимальное улучшение внешнего вида
3	Улучшение	Улучшение внешнего вида по отношению к исходному состоянию, лечение желательно продолжить
4	Без изменений	Никаких изменений внешнего вида относительно начального состояния
5	Ухудшение	Ухудшение внешнего вида относительно начального состояния

В области настоящего исследования для достижения правильной, по возможности объективной оценки эффективности термин «побочный эффект» означает непреднамеренный эффект, который возникает при обычно используемых дозах и который связан со свойствами продукта, т.е. любой неожиданный или нежелательный, не обязательно вредный эффект, связанный с действием применяемой композиции; термин «неблагоприятная реакция» означает нежелательный, вредный эффект при использовании применяемой композиции; вместо этого термин «нежелательное событие» означает любое неприятное клиническое событие, которое происходит во время лечения с использованием применяемой композиции, но не обязательно имеет причинно-следственную связь или взаимосвязь с самим лечением. Таким образом, неблагоприятное событие может быть вызвано применяемым продуктом или другими факторами, и не

существует связи между событием и продуктом.

В таблице 3 суммированы критерии для оценки этих реакций.

Таблица 3

Незначительно	Не мешает нормальной жизни субъекта
Умеренно	Незначительно мешает жизни субъекта
Значительно	Существенно мешает

Результаты

Эффективность лечения, проводимого с применением композиций препаратов А и С по изобретению, очевидна и незамедлительна. Явное улучшение текстуры кожи наблюдали уже с первого применения. Наблюдалось заметное снижение непроницаемости обработанной части и немедленный эффект лифтинга.

Вместо этого более мягкий эффект наблюдали в группе пациентов, которые принимали лечение композициями для химического пилинга на основе хлорированных производных уксусной кислоты, пероксида мочевины и основного буферного агента (аммиака или ТЕА ??) после первого применения и с течением времени.

Ни один из пациентов, проходивших лечение композициями препаратов А и С по изобретению, не сообщил о каких-либо нежелательных эффектах или серьезных побочных эффектах после стадий процесса применения, как это предлагается в обычной практике, за исключением легкого и временного эпидермального отшелушивания роговых чешуек, которое исчезло через несколько дней. Фотосенсибилизации не было ни в одном из случаев; изобретение действительно дает возможность лечения всех фототипов в течение всего года. Лечение признано комфортным и атравматичным. Все субъекты были способны выполнять свои повседневные дела сразу после лечения.

В некоторых случаях в экспериментальных группах, принимавших лечение с использованием композиций препаратов В и D, появлялось побеление и покраснение кожи.

В таблицах 4-7 подробно продемонстрированы результаты экспериментирования в каждой группе.

Таблица 4 - результаты, полученные в экспериментальной группе А через год после начала исследования, в течение которого каждый пациент принимал два цикла лечения, каждый из шести применений, с интервалом в шесть месяцев.

Группа А						
Лечение препаратом А (ТСА, пропиленгликоль, гидроксид натрия)						
Субъект	Возраст	Пол	Изменение кожи	Место нанесения	Побочные эффекты/ реакции	Результат

A1	42	Ж	Неоднородная кожа и пигментация кожи	Лицо	Нет	Отличное улучшение
A2	30	Ж	Растяжки	Бедро	Нет	Значительное улучшение
A3	23	М	Угревая кожа	Лицо	Транзиторное эпидермальное отшелушивание роговых чешуек	Улучшение
A4	62	М	Морщины средней глубины	Лицо	Нет	Значительное улучшение

Таблица 5 - результаты, полученные в экспериментальной группе В через год после начала исследования, в течение которого каждый пациент принимал два цикла лечения, каждый из шести применений, с интервалом в шесть месяцев.

Группа В						
Лечение препаратом В (ТСА, пероксид водорода, ТЕА)						
Субъект	Возраст	Пол	Изменение кожи	Место нанесения	Побочные эффекты/ реакции	Результат
B1	48	Ж	Неоднородная кожа и пигментация кожи	Лицо	Побеление, пропадающее через несколько дней	Улучшение
B2	29	Ж	Растяжки	Бедро	Временное локальное покраснение	Улучшение
B3	22	М	Угревая кожа	Лицо	Сухость кожи	Улучшение
B4	61	М	Морщины средней глубины	Лицо	Побеление, пропадающее через несколько дней	Улучшение

Таблица 6 - результаты, полученные в экспериментальной группе С через год после начала исследования, в течение которого каждый пациент принимал два цикла лечения,

каждый из шести применений, с интервалом в шесть месяцев.

Группа С						
Лечение препаратом С (МСА, пропиленгликоль, гидроксид натрия)						
Субъект	Возраст	Пол	Изменение кожи	Место нанесения	Побочные эффекты/реакции	Результат
С1	44	Ж	Сухость влагалища	Вагинальная область	Нет	Отличное улучшение
С2	53	Ж	Потемнение больших половых губ и лобка	Большие половые губы и лобок	Незначительный дискомфорт	Значительное улучшение
С3	64	Ж	Дряблость тканей	Вагинальная область	Нет	Отличное улучшение
С4	65	Ж	Дряблость тканей	Перианальная область	Нет	Значительное улучшение

Таблица 7 - результаты, полученные в экспериментальной группе D через год после начала исследования, в течение которого каждый пациент принимал два цикла лечения, каждый из шести применений, с интервалом в шесть месяцев.

Группа D						
Лечение препаратом D (МСА, пероксид водорода, ТЕА)						
Субъект	Возраст	Пол	Изменение кожи	Место нанесения	Побочные эффекты/реакции	Результат
D1	42	Ж	Сухость влагалища	Вагинальная область	Интенсивное пощипывание	Нет изменений
D2	54	Ж	Потемнение больших половых губ и лобка	Большие половые губы и лобок	Интенсивное покраснение	Улучшение
D3	65	Ж	Дряблость тканей	Вагинальная область	Дискомфорт	Нет изменений
D4	64	Ж	Дряблость тканей	Перианальная область	Незначительная краснота	Нет изменений

Проблемы нестабильности, обнаруженные в применяемых для химического

пилинга композициях прототипов на основе смесей хлорированных производных уксусной кислоты, пероксида водорода или функциональных аналогов, буферированных аммиаком или ТЕА, обусловленные разложением пероксида в сильноокислой среде на воду и газообразный кислород, продуктами разложения и ТСА, недостаточным буферированием, вызывают денатурацию и преципитацию белка в клетках и тканях пациентов, подвергая их побочным эффектам и неблагоприятным реакциям, одной из которых является побеление. Было показано, что испытание, проведенное с применением химического пилинга с использованием композиции по изобретению, преодолело такую техническую проблему, обеспечивая очень эффективный продукт, который пригоден для противодействия дефектам кожи, вызванным растяжками, угревыми рубцами, солнечным ожогом, провисанием кожи, гиперпигментацией, шрамами в различных частях тела, например, на лице, шее, груди, молочных железах, внутренней поверхности бедер, руках, лобке, больших половых губах, в паховой и перианальной областях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая смесь одного или более хлорированных производных уксусной кислоты и гликолевый растворитель, буферированная основным соединением, где гликолевый растворитель представляет собой пропиленгликоль, и основной буферный агент представляет собой гидроксид натрия.

2. Композиция по п. 1, где хлорированное производное уксусной кислоты представляет собой трихлоруксусную кислоту (ТСА), дихлоруксусную кислоту (DCA), монохлоруксусную кислоту (MCA).

3. Композиция по п.п. 1 и 2, имеющая рН от 2,0 до 4,0.

4. Композиция по п. 3, имеющая рН от 2,0 до 3,0.

5. Композиция по любому из п.п. с 1 по 4, где смесь одной или более хлорированных уксусных кислот присутствует при концентрации в диапазоне от 1% до 50% масс. от общей массы композиции, гликолевый растворитель присутствует при концентрации в диапазоне от 1 до 10% масс. от общей массы композиции, гидроксид натрия присутствует при концентрации в диапазоне от 1 до 10% масс. от общей массы композиции.

6. Композиция по п. 5, где смесь одной или более хлорированных уксусных кислот присутствует при концентрации в диапазоне от 25 и 35% масс. от общей массы композиции, гликолевый растворитель присутствует при концентрации в диапазоне от 3 до 8% масс. от общей массы композиции, гидроксид натрия присутствует при концентрации в диапазоне от 3 до 8% масс. от общей массы композиции.

7. Композиция по любому из п.п. с 1 по 6 дополнительно содержит миндальную кислоту, койевую кислоту, коэнзим Q10, гексапептид-1, экстракт солодки и наполнители.

8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что содержит:

- смесь одного или более хлорированных производных уксусной кислоты, за исключением трихлоруксусной кислоты (ТСА) при концентрации в диапазоне от 25 и 35% масс. от общей массы композиции;

- пероксид мочевины при концентрации в диапазоне от 0,1 до 0,09%

- глицерин при концентрации в диапазоне от 5 и 15% масс. от общей массы композиции;

- пропиленгликоль при концентрации в диапазоне от 3 до 8% масс. от общей массы композиции;

- миндальную кислоту при концентрации в диапазоне от 3 до 8% масс. от общей массы композиции;

- койевую кислоту при концентрации в диапазоне от 3 до 8% масс. от общей массы композиции;

- гидроксид натрия при концентрации в диапазоне от 0,5 и 1,5% масс. от общей массы композиции;

- ксантановую смолу при концентрации в диапазоне от 0,25 и 2% масс. от общей массы композиции;

- гексапептид-1 при концентрации в диапазоне от 1,5 и 3,0% масс. от общей массы композиции;
- коэнзим Q10 при концентрации в диапазоне от 0,1 до 1% масс. от общей массы композиции;
- экстракт корня солодки при концентрации в диапазоне от 0,1 до 1% масс. от общей массы композиции;
- дистиллированную воду до 100% масс.

9. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что содержит:

- трихлоруксусную кислоту 33% масс. от общей массы композиции;
- глицерин при концентрации в диапазоне от 5 и 15% масс. от общей массы композиции;
- пропиленгликоль при концентрации в диапазоне от 3 до 8% масс. от общей массы композиции;
- миндальную кислоту при концентрации в диапазоне от 3 до 8% масс. от общей массы композиции;
- койевую кислоту при концентрации в диапазоне от 3 до 8% масс. от общей массы композиции;
- гидроксид натрия при концентрации в диапазоне от 0,5 и 1,5% масс. от общей массы композиции;
- ксантановую смолу при концентрации в диапазоне от 0,25 и 2% масс. от общей массы композиции;
- гексапептид-1 при концентрации в диапазоне от 1,5 и 3,0% масс. от общей массы композиции;
- коэнзим Q10 при концентрации в диапазоне от 0,1 до 1% масс. от общей массы композиции;
- дистиллированную воду до 100% масс.

10. Композиция по п. 1 в виде, подходящем для локального нанесения на кожу субъекта, нуждающегося в лечении.

11. Композиция по п. 10 в виде крема, геля, мази, жидкого раствора, пластыря.

12. Композиция, содержащая смесь одного или более хлорированных производных уксусной кислоты и гликолевый растворитель, буферированная основным соединением, где гликолевый растворитель представляет собой пропиленгликоль, и основной буферный агент представляет собой гидроксид натрия, как определено в п.п. 1-10, для применения при регенерирующем лечении с лифтингом кожи и антивозрастным эффектом, при лечении дефектов кожи, вызванных растяжками, угревыми рубцами, солнечным ожогом, дряблостью кожи, гиперпигментацией, шрамами на различных частях тела, включая на лице, шее, груди, молочных железах, внутренней поверхности бедер, руках, лобке, больших половых губах, в паховой и перианальной областях.

13. Способ получения композиции, содержащей смесь одного или более хлорированных производных уксусной кислоты, за исключением трихлоруксусной

кислоты, и гликолевый растворитель, буферированной основным соединением, где гликолевый растворитель представляет собой пропиленгликоль, и основной буферный агент представляет собой гидроксид натрия, как определено в п.п. с 1 по 8, включающий следующие стадии:

а) приготовление смеси подходящего количества миндальной кислоты, подходящего количества монохлорированных и/или дихлорированных производных уксусной кислоты и подходящего количества койевой кислоты в дистиллированной воде;

б) приготовление второй смеси, получаемой растворением подходящего количества пероксида мочевины в гликолевом растворителе, где растворитель предпочтительно представляет собой пропиленгликоль;

с) смешивание смеси, полученной в пункте а), со смесью, полученной в пункте б);

д) медленное добавление к смеси, полученной в пункте с), количества гидроксида натрия, подходящего для достижения конечного значения рН смеси от 2,0 до 4,0, предпочтительно от 2,0 до 3,0;

е) добавление к смеси, полученной в пункте с), всех остальных компонентов друг за другом и доведение объема до конечного значения дистиллированной водой.

14. Способ получения композиции, содержащей смесь трихлоруксусной кислоты и гликолевого растворителя, буферированной основным соединением, где гликолевый растворитель представляет собой пропиленгликоль, и основной буферный агент представляет собой гидроксид натрия, как определено в п. 9, включающий следующие стадии:

а) приготовление смеси подходящего количества миндальной кислоты, подходящего количества трихлоруксусной кислоты и подходящего количества койевой кислоты в воде;

б) добавление к смеси, полученной в пункте а), подходящего количества гликолевого растворителя, где растворитель предпочтительно представляет собой пропиленгликоль;

с) медленное добавление к смеси, полученной в пункте б), количества гидроксида натрия, подходящего для достижения конечного значения рН смеси от 2,0 до 4,0, предпочтительно от 2,0 до 3,0.

д) добавление к смеси, полученной в пункте с), всех остальных компонентов друг за другом и доведение объема до конечного значения дистиллированной водой.

15. Способ применения композиции, содержащей смесь одного или более хлорированных производных уксусной кислоты и гликолевый растворитель, буферированной основным соединением, где гликолевый растворитель представляет собой пропиленгликоль, и основной буферный агент представляет собой гидроксид натрия, как определено в п.п. 1-10, включающий следующие стадии:

а) тщательная очистка и высушивание кожи в области, где будет проводиться лечение;

б) нанесение количества композиции, подходящего для покрытия площади

поверхности кожи примерно 5-10 см², и массаж до полного впитывания;

с) повторение стадии b) до достижения обработки всей области;

d) повторение стадий b) и c) максимально до пяти раз за один сеанс в одних и тех же областях кожи;

e) нанесение питательного и успокаивающего крема, содержащего солнцезащитное вещество, на всю обрабатываемую область.

По доверенности