

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038208**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.23

(21) Номер заявки
201890120

(22) Дата подачи заявки
2016.06.30

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 8/43 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)

(54) МНОГОФАЗНЫЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 1511469.7; 1511478.8

(32) 2015.06.30

(33) GB

(43) 2018.07.31

(86) PCT/EP2016/065425

(87) WO 2017/001625 2017.01.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СЕКВЕССОМ ТЕКНОЛОДЖИ
ХОЛДИНГС ЛИМИТЕД (MT)**

(72) Изобретатель:
**Гаррэвэй Ричард Вольф, Генри
Уильям (GB)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2013171132
WO-A2-2008039989

LORENA TAVANO ET AL.:
"Niosomesmicroemulsions: New carriers for topical
delivery of Capsaicin", COLLOIDS AND
SURFACES. B, BIOINTERFACES, ELSEVIER,
AMSTERDAM, NL, vol. 87, no. 2, 20 May 2011
(2011-05-20), pages 333-339, XP028248617, ISSN:
0927-7765, DOI: 10.1016/J.COLSURFB.2011.05.041
[retrieved on 2011-05-27] abstract

TRIF M ET AL.: "Liposomes-entrapped
chondroitin sulphate: Ultrastructural characterization
and in vitro biocompatibility", MICRON,
PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 39, no. 7,
1 October 2008 (2008-10-01), pages 1042-1045,
XP023781397, ISSN: 0968-4328, DOI: 10.1016/
J.MICRON.2008.01.008 [retrieved on 2008-01-20]
abstract

WO-A2-2009106338

(57) Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим коллоидную дисперсию и целевой агент (ЦА), где указанная коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, и при этом указанный ЦА не связан с деформируемыми коллоидными частицами. В настоящем изобретении также предложены наборы и устройства для чрескожного высвобождения лекарственного средства, содержащие композиции согласно настоящему изобретению, и применение указанных композиций в медицине, для ухода за кожей и в косметике.

B1

038208

038208 B1

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим коллоидную дисперсию и целевой агент (ЦА, англ. agent of interest), где коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы и ЦА не ассоциирован с деформируемыми коллоидными частицами. В настоящем изобретении также предложены наборы и устройства для чрескожного высвобождения лекарственного средства, содержащие композиции согласно настоящему изобретению, и применение указанных композиций в медицине, для ухода за кожей и в косметике.

Коллоидные дисперсии, содержащие коллоидные частицы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и фосфолипид, которые не содержат какие-либо ЦА, хорошо известны из WO 2010/140061. В WO 2010/140061 описано применение указанных не содержащих лекарственное средство ("пустых") коллоидных дисперсий для лечения боли в глубоких тканях, в частности боли, связанной с остеоартритом. В WO 2011/022707 не содержащее лекарственное средство коллоидные дисперсии применяют для лечения атопической экземы, дисгидротической экземы на руках, бляшечного псориаза, себорейной экземы и угрей обыкновенных.

Коллоидные частицы также применяют для доставки ЦА через кожу. Например, в WO 2015/014965 описаны коллоидные дисперсии, содержащие коллоидные частицы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и фосфолипид, где коллоидные дисперсии содержат ЦА. В WO 2015/014965 описано применение указанных коллоидных дисперсий для местного введения терапевтического, метаболического или структурного ЦА, который "прикреплен" к липидному и/или поверхностно-активному компоненту коллоидной частицы. Например, коллоидные дисперсии, содержащие антиоксиданты или витамины, применяют для улучшения способности восстановления кожи, и коллоидные дисперсии, содержащие витамин D, можно применять в качестве добавки к солнцезащитному крему для предотвращения дефицита витамина D.

В некоторых случаях, таких как описано в WO 2013/171131, активный агент наносят непосредственно на кожу, и не содержащую лекарственное средство коллоидную дисперсию наносят поверх активного агента для "проталкивания" его через кожу.

Ни в одном из указанных документов не описана или не изучается отдельная композиция, содержащая коллоидную дисперсию и ЦА, где коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, и ЦА не ассоциирован с деформируемыми коллоидными частицами.

Указание каких-либо ссылок на источники в данном разделе настоящего изобретения не означает, что указанная ссылка входит в уровень техники настоящего изобретения. Содержание упомянутых выше публикаций тем самым включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

Обеспечение ЦА внутри коллоидной частицы, такой как везикула, может предотвращать контакт активного агента с соответствующими рецепторами в организме и, таким образом, снижать эффективность композиции. Связывание активного агента с внешней поверхностью коллоидной частицы может приводить к проникновению активного агента через целевые тканевые субъекта при местном нанесении. Нанесение ЦА непосредственно на кожу и последующее нанесение не содержащей лекарственное средство коллоидной дисперсии означает, что контролирование дозы наносимого ЦА является незначительным или отсутствует. На кожу наносится неопределенное количество ЦА и затем неопределенное количество коллоидной дисперсии. Потребитель не может точно знать, какое количество ЦА вводится через кожу. Кроме того, нанесение ЦА непосредственно на кожу означает, что его наносят в высокой концентрации, что увеличивает вероятность возникновения нежелательных реакций на коже. Кроме того, необходимость отдельного нанесения двух или более композиций является затратной по времени для потребителя, так как высыхание каждой композиции может занимать до 10 мин.

В настоящем изобретении устраняют указанные проблемы путем объединения ЦА с деформируемыми коллоидными частицами в одной удобной для нанесения композиции, где ЦА не ассоциирован с деформируемыми коллоидными частицами. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что указанные композиции являются стабильными и увеличивают всасывание ЦА в кожу животного и при этом предотвращают слишком глубокое проникновение ЦА. Было показано, что даже если ЦА не образуют ассоциаты, деформируемые коллоидные частицы переносят ЦА через кожу и увеличивают скорость, глубину и эффективность всасывания. Кроме того, обеспечение ЦА и деформируемых коллоидных частиц в одной композиции означает, что оба компонента можно вводить вместе при помощи одной легкой операции нанесения. Это позволяет потребителю экономить время, уменьшает нежелательные реакции на коже и обеспечивает более точное дозирование (отношение ЦА к деформируемым коллоидным частицам в пересчете на граммы является постоянным).

Соответственно, первый аспект изобретения включает композицию, содержащую коллоидную дисперсию и ЦА, где указанная коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество и, необязательно, фосфолипид, и ЦА не ассоциирован с деформируемыми коллоидными частицами.

При использовании в настоящем описании фраза "не ассоциирован" означает, что ЦА не присоединен к деформируемой коллоидной частице или не находится внутри нее. В частности, ЦА не прикреплен, не связан или иным образом не закреплен на деформируемой коллоидной частице, не располагается внутри структуры деформируемой коллоидной частицы, включая двойной липидный слой или текучую

среду, заключенную внутри липидного двойного слоя, не инкапсулирован внутри деформируемой коллоидной частицы или каким-либо иным образом напрямую не ассоциирован с деформируемой коллоидной частицей. Напротив, ЦА присутствует в фазе композиции, отличающейся от деформируемых коллоидных частиц. Например, ЦА может содержаться в непрерывной фазе композиции, например, может быть растворен в непрерывной фазе. В качестве альтернативы ЦА может содержаться в другой диспергированной фазе композиции, например, в виде нерастворимых агрегатов или ассоциатов с недеформируемыми коллоидными частицами, такими как мицеллы, и недеформируемыми везикулами, такими как липосомы. Предпочтительно ЦА имеет форму, в которой он не может нормально проникать через кожу без использования деформируемых коллоидных частиц.

Композиция согласно настоящему изобретению является многофазной вследствие того, что она содержит по меньшей мере две фазы: диспергированную фазу, содержащую суспендированные деформируемые коллоидные частицы, и непрерывную фазу, содержащую суспендирующую среду. В многофазной системе присутствуют отдельные частицы, скопления или образования, диспергированные или суспендированные в среде или матрице. Каждая фаза представляет собой отдельный твердый или жидкий компонент с поддающейся обнаружению границей раздела фаз. В коллоидных системах размер частиц в каждой фазе является очень мелким, чтобы их можно было наблюдать невооруженным глазом. Тем не менее, многофазная природа системы может быть продемонстрирована путем приложения узкого пучка света, луча Тиндалла, прохождение которого через раствор можно увидеть за счет рассеяния света на границе(ах) фаз. Прохождение указанного пучка света через однофазный раствор увидеть невозможно.

Композиция согласно настоящему изобретению может представлять собой двухфазную композицию, содержащую одну диспергированную фазу и одну непрерывную фазу. В указанных вариантах реализации ЦА может быть растворен в непрерывной фазе.

В качестве альтернативы композиция согласно настоящему изобретению может содержать более двух фаз. Например, композиция может содержать две, три, четыре или более диспергированных фаз, помимо непрерывной фазы. Одна из указанных диспергированных фаз может содержать деформируемые коллоидные частицы, которые направляют ЦА через кожу. Вторая диспергированная фаза может содержать ЦА, например, в виде нерастворимых агрегатов или ассоциатов с недеформируемыми коллоидными частицами. Также могут быть обеспечены другие диспергированные фазы, содержащие дополнительные деформируемые и/или недеформируемые коллоидные частицы.

Композиция может содержать одну или более коллоидных дисперсий.

Предпочтительно непрерывная фаза содержит нелипидную фазу. Непрерывная фаза может быть выбрана в зависимости от вида ЦА и необходимости растворения ЦА в непрерывной фазе или его обеспечения в виде диспергированной фазы. Предпочтительно непрерывная фаза представляет собой водную фазу.

Несмотря на то, что все ЦА могут быть обеспечены в отдельной фазе, отличной от деформируемых коллоидных частиц, в определенных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, некоторые ЦА могут быть заключены в мембране или жидком ядре деформируемых коллоидных частиц. Предпочтительно только пренебрежительно малое или незначительное количество ЦА, обеспеченного в отдельной фазе, отличной от деформируемых коллоидных частиц, заключено в деформируемые коллоидные частицы, при этом значительное количество ЦА остается в отдельной фазе. Предпочтительно примерно 5% или менее, примерно 4% или менее, примерно 3% или менее, примерно 2% или менее, примерно 1% или менее, примерно 0,5% или менее, примерно 0,1% или менее или примерно 0% ЦА заключено в деформируемые коллоидные частицы. Предпочтительно по меньшей мере примерно 95,0%, по меньшей мере примерно 96,0%, по меньшей мере примерно 97,0%, по меньшей мере примерно 98,0%, по меньшей мере примерно 99,0%, по меньшей мере примерно 99,5%, по меньшей мере примерно 99,9% или примерно 100% ЦА в композиции находятся в отдельной фазе, отличной от деформируемых коллоидных частиц.

В качестве альтернативы композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения может содержать две значительные совокупности одного ЦА: первую совокупность, которая не ассоциирована с деформируемыми коллоидными частицами, и вторую совокупность, которая ассоциирована с деформируемыми коллоидными частицами, например, прикреплена к деформируемым коллоидным частицам. В указанных вариантах реализации первая совокупность ЦА может проникать более глубоко внутрь кожи по сравнению со второй совокупностью ЦА, что обеспечивает воздействие на ткани на различной глубине.

Если композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения содержит две указанные совокупности одного ЦА, то относительное содержание первой совокупности и второй совокупности подбирают в соответствии с различными целями, для которых предназначена каждая из совокупностей. Предпочтительно отношение первой совокупности ко второй совокупности находится в диапазоне от 20:80 до 80:20, от 30:70 до 70:30, от 40:60 до 60:40 или составляет примерно 50:50.

ЦА может быть выбран из группы, состоящей из элемента, иона, неорганической соли, небольшой молекулы, аминокислоты, пептида, белка, углевода, липида, питательного микроэлемента, макромолекулы или макроциклической молекулы.

ЦА может представлять собой структурный белок кожи (такой как эластин или коллаген), терапевтический белок, макромолекулу, содержащую порфилин или хромофор, витамин (такой как витамин С,

Д или Е), диоксид титана, оксид цинка, стеарат цинка, меланин или аналог меланина. ЦА может представлять собой пептид или синтетическое органическое химическое вещество, такое как противовоспалительное лекарственное средство, например, НПВП.

Предпочтительно ЦА представляет собой биологически активный агент. При использовании в настоящем описании фраза "биологически активный агент" включает, но не ограничивается ими, фармацевтически активные агенты. Биологически или фармацевтически активный агент определен в настоящем описании как агент, который обладает фармакологической, метаболической или иммунологической активностью. Для того чтобы данный агент можно было называть биологически активным, он должен содержаться в композиции в концентрации, которая является достаточной и подходящей для обеспечения терапевтического или косметического эффекта при введении пациенту. Биологически активные агенты могут включать нутрицевтические, косметические агенты или фармацевтические средства. ЦА предпочтительно должен быть одобрен регулирующим органом.

Биологически активный агент может представлять собой антисептик, антибиотик, анестезирующее средство, обезболивающее средство, агент, отбеливающий кожу, антигистаминное средство, стероид, противовоспалительный агент, противовирусный агент, средство против загара, увлажнитель, никотин, противогрибковое средство, противомикробное средство, нутрицевтическое средство, эфирное масло или гормон.

Предпочтительно биологически активный агент выбран из группы, включающей, не ограничивающейся ими, хлоргексидин или его соль, капсаицин, салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир, глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль, хондроитин или его соль, кофеин и токоферол или его производное.

Хлоргексидин, диамид $N,N''''1,6$ -гександиил-бис[N' -(4-хлорфенил)-(имидодикарбонимидокислоты)], представляет собой катионный полибигуанид (бисбигуанид). Он представляет собой противомикробное соединение, которое является эффективным в отношении широкого диапазона грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых грибков и вирусов. Его широко используют в местных дезинфицирующих средствах, косметических и фармацевтических продуктах, включая раневые повязки и средства для полоскания рта. Его также применяют для лечения угревой сыпи.

Хлоргексидин можно применять в виде соли. Предпочтительно соль хлоргексидина выбрана из группы, состоящей из хлоргексидина дигидрохлорида, хлоргексидина диацетата, хлоргексидина глюконата и хлоргексидина диглюконата. Наиболее предпочтительно композиция содержит хлоргексидина диглюконат.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,1 до 3,0% хлоргексидина или его соли по массе, от примерно 1,0 до 3,0% по массе, от примерно 2,0 до 3,0% по массе, от примерно 0,1 до 2,0% по массе, от примерно 1,0 до 2,0% по массе, примерно 1,5% по массе, от примерно 0,1 до 1,0% по массе, от примерно 0,1 до 0,5% по массе или примерно 0,3% по массе. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению содержат хлоргексидин или его соль в концентрации ниже критической концентрации мицеллообразования.

Предпочтительно хлоргексидин или его соль присутствует в композиции в виде нерастворимых агрегатов или мицелл. Если ЦА содержит хлоргексидин или его соль, то непрерывная фаза предпочтительно является водной.

Типовые композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения, содержащие хлоргексидин или его соль, представлены в примере 2.

Капсаицин, 8-метил-N-ванилил-6-ноненамид, представляет собой капсаициноид, который вырабатывается в качестве вторичного метаболита плодами растений рода *Capsicum*, включая перец чили. Как полагают, он отпугивает поедающих указанные растения млекопитающих, а также действует как противогрибковый агент. В медицине капсаицин применяют в качестве обезболивающего средства, в частности для временного ослабления боли, связанной с артритом, боли в спине, боли при растяжениях и вывихах, фибромиалгии и невралгии. Его также применяют для снижения кожного зуда, связанного с такими состояниями как псориаз.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01 до 0,1% капсаицина по массе, более предпочтительно от примерно 0,01 до 0,05% по массе, наиболее предпочтительно примерно 0,025% по массе.

Капсаицин может быть растворен в непрерывной фазе, если непрерывная фаза содержит подходящий растворитель, например, диэтиловый эфир, бензол и/или алкан.

Предпочтительно капсаицин присутствует в композиции в виде нерастворимых агрегатов или ассоциатов с недеформируемыми коллоидными частицами, такими как липосомы, содержащие один или более фосфолипидов. Предпочтительно капсаицин связан с мембраной липосомы. В указанных условиях непрерывная фаза предпочтительно является водной.

Типовые композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения, содержащие капсаицин, представлены в примере 3.

Салициловая кислота представляет собой бета-гидроксикислоту (ВНА), имеющую формулу $C_6H_4(OH)COOH$. Она может быть получена из коры ивы. Салициловая кислота является важным актив-

ным метаболитом аспирина (ацетилсалициловой кислоты), который отчасти выступает в качестве пролекарства салициловой кислоты. Ее широко применяют в качестве обезболивающего средства, она также обладает противовоспалительным, жаропонижающим, антидиабетическим, бактерицидным и антисептическим действием. В результате салициловая кислота является важным ингредиентом болеутоляющих средств, местных продуктов против угревой сыпи, местнораздражающих продуктов, продуктов для ухода за кожей для лечения состояний, таких как псориаз, мозоли, ихтиоз и бородавки, шампуней для лечения перхоти, продуктов для загара и защиты от солнца, средств для полоскания рта и зубной пасты. Ее также можно применять для предотвращения или лечения неровного тона кожи, вызванного, например, черными пигментными пятнами и печеночными пятнами.

Салициловую кислоту можно использовать для указанных выше применений в виде соли или сложного эфира. Соли салициловой кислоты включают салицилат кальция, салицилат магния, салицилат МЭА, салицилат калия, салицилат натрия и салицилат ТЭА. Сложные эфиры салициловой кислоты включают бутилоктилсалицилат, С12-15 алкилсалицилат, каприлоилсалициловую кислоту, гексилдецилсалицилат, изодецилсалицилат, этилгексилсалицилат, метилсалицилат, миристилсалицилат и тридецилсалицилат.

Предпочтительно композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения содержит сложный эфир салициловой кислоты, наиболее предпочтительно миристилсалицилат или тридецилсалицилат.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир в концентрациях, подходящих для предполагаемого применения и не выходящих за рамки ограничений, установленных регулирующими органами. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению содержат салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир в концентрации, достаточной и подходящей для обеспечения предполагаемого терапевтического или косметического эффекта при введении пациенту.

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно содержат от примерно 0,05 до 2,5% по массе салициловой кислоты или ее соли или сложного эфира, включая миристилсалицилат и тридецилсалицилат, предпочтительно от 0,05 до 2,0% по массе, от 0,05 до 1,0% по массе, от 0,05 до 0,5% по массе, от 0,05 до 0,2% по массе, примерно 0,1% по массе, от 0,1 до 2,0% по массе, от 0,1 до 2,5% по массе или от 0,2 до 1,8% по массе.

Салициловая кислота, и ее соли, и сложные эфиры растворимы в воде, и, таким образом, если непрерывная фаза является водной, салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир могут быть растворены в непрерывной фазе. По меньшей мере некоторая часть салициловой кислоты, или ее соли, или сложного эфира также может быть заключена в мембране деформируемых коллоидных частиц согласно настоящему изобретению и/или одной или более недеформируемых коллоидных частиц, также содержащихся в композиции.

Глюкозамин, или (3R,4R,5S)-3-амино-6-(гидрокси-метил)оксан-2,4,5-триол, представляет собой аминокислоту и является основным предшественником в биохимическом синтезе гликозилированных белков и липидов. Его часто используют в качестве пищевой добавки, в частности при лечении остеоартрита.

Глюкозамин можно применять в виде амида, такого как N-ацетилглюкозамин.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать соли глюкозамина или амиды глюкозамина, такие как глюкозамина сульфат, глюкозамина гидрохлорид и ацетилглюкозамина сульфат.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01 до 1,0% по массе глюкозамина, амидов глюкозамина или их солей, более предпочтительно от примерно 0,05 до 0,5% по массе, более предпочтительно от примерно 0,1 до 0,3% по массе, наиболее предпочтительно примерно 0,2% по массе.

Глюкозамин, амиды глюкозамина и их соли растворимы в воде. Таким образом, если непрерывная фаза композиции является водной, то указанные агенты могут быть растворены в непрерывной фазе.

Хондроитин представляет собой гликозаминогликан (ГАГ), состоящий из цепи чередующихся сахаров, ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Обычно он присоединен к белкам в составе протеогликана. Цепь хондроитина может содержать более 100 отдельных сахаров, каждый из которых может быть сульфатированным по различным положениям в различных количествах.

Хондроитин можно применять в виде соли, такой как хондроитина сульфат, хондроитина глюконат и хондроитина гидрохлорид. Хондроитина сульфат является важным компонентом хряща, и его начали широко применять в качестве пищевой добавки при лечении остеоартрита.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01 до 1,0% хондроитина или его солей по массе, более предпочтительно от примерно 0,05 до 0,5% по массе, более предпочтительно от примерно 0,1 до 0,3% по массе, наиболее предпочтительно примерно 0,2% по массе.

Хондроитин и его соли, такие как хондроитина сульфат, растворимы в воде. Таким образом, если непрерывная фаза композиции является водной, то указанные агенты могут быть растворены в непрерывной фазе.

Типовые композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения, содержащие глюкозамин, амиды глюкозамина или их соли и хондроитин или его соли, представлены в примере 4.

Кофеин, или 1,3,7-триметилпурин-2,6-дион, представляет собой метилксантиновый алкалоид, кото-

рый обычно присутствует в семенах, орехах или листьях различных растений, произрастающих в Южной Америке и Восточной Азии. Несмотря на широкое использование в качестве стимулятора центральной нервной системы, кофеин также представляет собой сильный антиоксидант и противовоспалительный агент, который можно наносить местно для уменьшения морщин, отечности вокруг глаз и темных кругов под глазами. Его также можно применять для предотвращения повреждения кожи на солнце.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,001 до 1,0% кофеина по массе, более предпочтительно от примерно 0,01 до 0,5% по массе, более предпочтительно от примерно 0,02 до 0,1% по массе, более предпочтительно от примерно 0,02 до 0,08% по массе, наиболее предпочтительно примерно 0,05% по массе.

Кофеин растворим в воде. Таким образом, если непрерывная фаза композиции является водной, то кофеин может быть растворен в непрерывной фазе. По меньшей мере некоторая часть кофеина также может быть заключена в мембране деформируемых коллоидных частиц согласно настоящему изобретению и/или одной или более недеформируемых коллоидных частиц, также содержащихся в композиции.

Типовые композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения, содержащие кофеин, представлены в примере 5.

Токоферолы являются классом органических химических соединений (более точно, различных метилированных фенолов), многие из которых имеют активность витамина Е. Существуют четыре различных формы токоферола: альфа, бета, гамма и дельта. Токоферолы выполняют ряд функций в организме. Они оказывают антиокислительное и противовоспалительное действие, которое помогает защищать клетки от повреждающего воздействия свободных радикалов, которое может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям и раку. Токоферолы задействованы в нормальной иммунной функции, экспрессии генов, кровотоке, защите здоровья нервов и предотвращения психической дегенерации. Токоферолы также играют важную роль для ухода за кожей, защиты кожи от окислительного повреждения, вызванного УФ-излучением и загрязнением окружающей среды. Местное нанесение токоферолов может способствовать снижению покраснения, солнечных ожогов и повреждения кожи, включая образование опухолей, индуцированное УФ-излучением. Токоферолы также способствуют защите клеток, вырабатывающих коллаген и эластин, и обеспечивают омолаживающее действие. Токоферолы также являются эффективными увлажнителями, смачивают кожу и предотвращают дополнительную потерю воды, что способствует уменьшению мелких и глубоких морщин. Токоферолы также снижают время заживления ран, и их можно применять для восстановления повреждений на коже и сухой кожи и для лечения состояний кожи, таких как псориаз и эритема.

Альфа-токоферол является формой витамина Е, которая предпочтительно всасывается и накапливается в организме человека.

Токоферол, предпочтительно альфа-токоферол, может содержаться в непрерывной фазе композиций согласно настоящему изобретению (в виде "свободного" токоферола).

Токоферолы можно применять в виде одного или более изомеров или энантиомеров или их рацемической смеси.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01 до 1,0% по массе "свободного" токоферола, такого как альфа-токоферол, более предпочтительно от 0,05 до 0,5% по массе, более предпочтительно от 0,1 до 0,3% по массе, наиболее предпочтительно примерно 0,2% по массе. Небольшое количество "свободного" токоферола может быть заключено в полости деформируемых коллоидных частиц, но значительное количество остается в непрерывной фазе.

Типовые композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения, содержащие альфа-токоферол в непрерывной фазе, представлены в примере 6.

Также можно применять производные токоферолов, например сложные эфиры, такие как токофериллинолеат. Указанные производные могут быть прикреплены к деформируемым коллоидным частицам в различных композициях согласно настоящему изобретению, как обсуждается в настоящем описании.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать более одного ЦА, который не ассоциирован с деформируемыми коллоидными частицами. Например, предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит глюкозамин или его соль и/или амид глюкозамина или его соль в комбинации с хондроитином или его солью. Например, композиция согласно настоящему изобретению может содержать глюкозамина гидрохлорид и/или N-ацетилглюкозамина сульфат в комбинации с хондроитина сульфатом.

Как обсуждалось выше, композиции согласно настоящему изобретению содержат деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество и, необязательно, фосфолипид.

Помимо ускорения всасывания ЦА в коже деформируемые коллоидные частицы согласно настоящему изобретению могут сами по себе оказывать терапевтическое действие. Например, было продемонстрировано, что везикулы согласно настоящему изобретению способствуют удалению липидов из кожи за счет удаления кожного сала, что является благоприятным при лечении состояний, связанных с жирной кожей, включая угревую сыпь. Также было показано, что везикулы облегчают или ослабляют боль при местном нанесении. Например, в WO 2010/140061 было продемонстрировано, что везикулы облегчают боль, связанную с остеоартритом. После местного нанесения везикулы проникают через кожу и достав-

ляются в нижележащие мышечные ткани и суставы и обеспечивают эффект смазывания. Также существуют предположения о том, что перемещение деформируемых коллоидных частиц через кожу во внеклеточное интерстициальное пространство и в конечном итоге в лимфатические узлы ускоряет выведение интерстициальной жидкости в лимфу. Повышенное удаление интерстициальной жидкости способствует удалению нежелательных побочных продуктов из тканей, предотвращает накопление токсичных побочных продуктов. Это может благоприятно сказываться на внешнем виде кожи.

Не желая быть связанными теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что композиции согласно настоящему изобретению могут осуществлять указанные функции за счет уникальных свойств коллоидных частиц, которые представляют собой частицы, состоящие из поверхностно-активного вещества и/или липида, такого как фосфолипид. Уникальность коллоидных частиц заключается в добавлении в композицию конкретного количества поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионного поверхностно-активного вещества, которое приводит к образованию сильно деформируемых коллоидных частиц. Если коллоидная частица содержит липид, такой как фосфолипид, то поверхностно-активное вещество модифицирует липидную мембрану таким образом, что получаемые частицы постоянно находятся в жидкокристаллическом состоянии. Так как поверхностно-активное вещество также придает мембране стабильность, частицы являются ультра-деформируемыми, жесткими и стабильными (имеют пониженную жесткость без разрушения).

Композиции имеют форму деформируемых коллоидных частиц, суспендированных в суспендирующей среде, например, в водном буфере. Частицы являются сильно гидрофильными, и указанное свойство в комбинации с возможностью ультрадеформации являются ключевыми для транспорта через кожу. Если композицию согласно настоящему изобретению наносят на кожу и оставляют высыхать, то движущая сила частиц, определяемая регидратацией, в комбинации с возможностью их деформации приводит к перемещению частиц в участки с высоким содержанием воды, расположенные над и под барьером проницаемости кожи. Это обеспечивает их движение через поры в коже и внутриклеточное пространство. Конкретное отношение липида/фосфолипида к поверхностно-активному веществу способствует чрескожной доставке частиц. По мере продвижения деформируемых коллоидных частиц через кожу они проталкивают или тянут за собой ЦА, что увеличивает скорость, глубину и эффективность всасывания агентов.

При использовании в настоящем описании термин "деформируемый" относится к способности коллоидных частиц легко изменять свои свойства, такие как форма, степень удлинения и отношение площади поверхности к объему. Коллоидные частицы согласно настоящему изобретению могут быть охарактеризованы способностью подстраивать свою форму и свойства под анизотропное напряжение, вызванное пересечением узких пор в полупроницаемом барьере, таком как кожа. Достаточная возможность деформации подразумевает то, что коллоидная частица может выдерживать различные однонаправленные силы или напряжение, например, вызванные давлением, без избыточного разрушения, что определяет "стабильную" коллоидную частицу.

"Барьер" в контексте настоящего изобретения представляет собой образование с проходящими через него узкими порами, которые имеют радиус, который по меньшей мере на 25% меньше радиуса коллоидных частиц (рассматриваемых как сферические) перед тем, как указанные коллоидные частицы проникают через указанные поры.

Термин "узкий" при использовании в отношении пор указывает на то, что радиус пор значительно, как правило, по меньшей мере на 25%, меньше радиуса коллоидной частицы, для которой проводят исследование способности прохождения через поры. Требуемое различие, как правило, увеличивается при уменьшении размера пор. Использование 25% предела, таким образом, допустимо для диаметра >150 нм, при этом более подходящим требованием для мелких систем, например, с диаметром <50 нм, является разница $>100\%$.

Предпочтительно возможность деформации коллоидных частиц может быть определена по способности коллоидных частиц проникать через барьер, поры которого имеют средний диаметр, который по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55% или по меньшей мере на 60% меньше среднего диаметра частицы перед прохождением через поры. Наиболее предпочтительно возможность деформации коллоидных частиц может быть определена по способности коллоидных частиц проникать через барьер, поры которого имеют средний диаметр, который по меньшей мере на 50% меньше среднего диаметра частицы перед прохождением через поры.

Термин "полупроницаемый" при использовании в отношении барьера указывает на то, что раствор может проникать через отверстия, проходящие через барьер, при этом суспензия негибких агрегатов (которые являются достаточно крупными, чтобы было применимо определение "узких" пор) не проникает. Три примера указанных негибких агрегатов включают традиционные липидные везикулы (липосомы), полученные из какого-либо часто используемого фосфатидилхолина в ламеллярной фазе геля или также из смеси какого-либо биологического фосфатидилхолина/холестерина, 1/1 (мол./мол.), или также из сравнительно крупных масляных капель, все из которых имеют указанный относительный диаметр.

Термин "стабильный" означает, что коллоидные частицы не изменяют диаметр самопроизвольно

или под действием механического напряжения, связанного с транспортом (например, при прохождении через полупроницаемый барьер), до неприемлемого уровня, чаще всего это означает изменение только до фармацевтически приемлемого уровня. Изменение на 20-40% обычно рассматривают как приемлемое; уменьшение в два раза или удвоение диаметра коллоидных частиц являются пограничными изменениями, и более высокое изменение диаметра, как правило, является неприемлемым. В качестве альтернативы изменение диаметра коллоидных частиц, вызванное прохождением через поры под давлением, удобно использовать для оценки стабильности системы; такие же критерии затем можно использовать в отношении "узких" пор, с соответствующими поправками. Для получения корректного значения изменения диаметра может требоваться поправка на эффекты прохождения/перемешивания потока. Указанные способы описаны более подробно в публикациях автора настоящего изобретения, *Sevc et al., Biochim. Biophys. Acta 2002; 1564:21-30.*

Прохождение коллоидных частиц через узкие поры полупроницаемого барьера без разрушения, таким образом, является показателем возможности их деформации. Если радиус пор в два раза меньше среднего радиуса коллоидных частиц, то изменение формы и отношения площади поверхности к объему коллоидных частиц должно составлять по меньшей мере 100%, чтобы они могли проникать без разрушения через барьер. Возможность простого и обратимого изменения формы подразумевает высокую способность к деформации коллоидных частиц и требует значительной модификации отношения площади поверхности к объему. Изменение отношения площади поверхности к объему, как таковое, указывает на: а) высокую объемную сжимаемость, например, в случае компактных капель, содержащих материал, отличный от суспендирующей среды, или не смешиваемых с ней; б) высокую проницаемость через мембрану, например, в случае коллоидных частиц, в которых может происходить обмен текучих сред между внутренним и внешним пространством везикулы.

Способы исследования возможности деформации, которые можно применять для определения характеристик композиций согласно настоящему изобретению, приведены в WO 2010/140061 и заявках на патент США № 2004/0071767 и 2004/0105881, содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылок так же, как если бы они были полностью приведены в настоящем описании.

Деформируемые коллоидные частицы могут содержать одно или более поверхностно-активных веществ и не содержат фосфолипиды или одно или более поверхностно-активных веществ в комбинации с одним или более фосфолипидами.

Предпочтительно деформируемые коллоидные частицы содержат по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и по меньшей мере один фосфолипид. Добавление поверхностно-активного вещества проводят для обеспечения коллоидных частиц, которые постоянно находятся в жидкокристаллическом состоянии и являются сильно гидрофильными, ультра-деформируемыми, жесткими и стабильными.

Предпочтительно указанные деформируемые коллоидные частицы содержат жидкое ядро, например, водное ядро, заключенное в мембране, например, в двухслойной мембране. Подходящие двухслойные мембраны включают двухслойные мембраны фосфолипид - поверхностно-активное вещество, двухслойные мембраны неионного поверхностно-активного вещества и двухслойные мембраны поверхностно-активное вещество - холестерин. Предпочтительно деформируемые коллоидные частицы содержат везикулы. Особенно предпочтительные везикулы включают Sequessome™, Transfersome™ и Tethersome. Как правило, термин "Transfersome™" используют для описания деформируемой везикулы, содержащей фосфолипид и поверхностно-активное вещество, образующей ассоциат с ЦА, в частности где ЦА удерживается в полости везикулы или связан с мембраной везикулы. Согласно настоящему описанию термин "Sequessome™", как правило, используют для описания деформируемой везикулы, содержащей фосфолипид и поверхностно-активное вещество, как таковой. Если ЦА "прикреплен" к везикуле таким образом, что он удерживается снаружи от внешней поверхности мембраны, то везикула (или Sequessome™) может быть названа "Tethersome". Деформируемые коллоидные частицы также могут содержать ниосомы.

Предпочтительно деформируемые коллоидные частицы имеют диаметр от примерно 60 до 200 нм, предпочтительно диаметр от 100 до 150 нм, наиболее предпочтительно диаметр 120 нм.

Деформируемые коллоидные частицы согласно настоящему изобретению описаны в WO 2010/140061 и WO 2011/022707, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок так же, как если бы они были приведены в настоящем описании.

Деформируемые коллоидные частицы могут не образовывать ассоциаты с любыми известными ЦА, т.е. с любыми, отличными от фосфолипидов и поверхностно-активных веществ ЦА. Например, деформируемые коллоидные частицы могут не образовывать ассоциаты с любыми известными биологически активными агентами.

Указанные деформируемые коллоидные частицы можно называть "пустыми" или "не содержащими лекарственное средство" деформируемыми коллоидными частицами. Во избежание неопределенности описание "не содержащих лекарственное средство" или "пустых" деформируемых коллоидных частиц относится к деформируемым частицам, не содержащим какие-либо отличные от липидов и поверхностно-активных веществ ЦА, которые применяют в терапевтических целях. Указанные коллоидные частицы

или коллоидные дисперсии могут содержать активные агенты, такие как противомикробные средства, стабилизаторы и консерванты. Тем не менее, следует понимать, что указанные агенты используют исключительно для увеличения стабильности составов и для увеличения срока их хранения; их не применяют в терапевтических целях.

В качестве альтернативы деформируемые коллоидные частицы могут образовывать ассоциаты с известным ЦА, таким как известный биологически активный агент. ЦА, ассоциированный с деформируемыми коллоидными частицами, может быть таким же, что и ЦА, также присутствующий в композиции в форме, не ассоциированной с деформируемыми коллоидными частицами, или отличаться от него. Как обсуждалось выше, несмотря на то, что все композиции согласно настоящему изобретению содержат ЦА, который не образует ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами, некоторые ЦА могут быть заключены внутри деформируемых коллоидных частиц или иным образом ассоциированы с ними. В качестве альтернативы деформируемые коллоидные частицы могут содержать один или более отличающихся дополнительных ЦА.

Дополнительный ЦА, ассоциированный с деформируемыми коллоидными частицами, может представлять собой элемент, ион, небольшую молекулу, углевод, липид, аминокислоту, пептид, белок, макромолекулу, макроциклическую молекулу или питательный микроэлемент.

Дополнительный ЦА, ассоциированный с деформируемыми коллоидными частицами, может представлять собой структурный белок кожи (такой как эластин или коллаген), терапевтический белок, макромолекулу, содержащую порфирин или хромофор, витамин, диоксид титана, соединение, содержащее цинк, такое как оксид цинка или стеарат цинка, меланин или аналог меланина. Дополнительный ингредиент может представлять собой пептид или противовоспалительное лекарственное средство, такое как НПВП. В частности, он может представлять собой тетрапептид-7, трипептид-1, аскорбиновую кислоту, пальмитоиласкорбат, токофериллинолеат, миристилсалицилат, тридецилсалицилат, ментол, напроксен или диклофенак.

ЦА, ассоциированный с деформируемыми коллоидными частицами, может быть связан с ее внешней поверхностью. Если связана совокупность дополнительных ингредиентов или ЦА, то все дополнительные ингредиенты могут быть одинаковыми, т.е. гомогенными, или различными, т.е. гетерогенными. Способы прикрепления ингредиентов к внешней поверхности деформируемых коллоидных частиц описаны в WO 2015/014965, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Дополнительные ингредиенты или ЦА также могут быть включены в мембрану деформируемой коллоидной частицы.

Если композиция согласно первому аспекту изобретения содержит хлоргексидин или его соль в качестве ЦА, который не образует ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами, то деформируемые коллоидные частицы предпочтительно содержат прикрепленный к ним цинк или соединение, содержащее цинк, такое как оксид цинка или стеарат цинка. Цинк понижает регуляцию выработки кожного сала в сальных железах и, таким образом, является подходящим дополнительным ингредиентом в композициях для применения для лечения или предупреждения угревой сыпи.

Если композиция согласно первому аспекту изобретения содержит капсаицин в качестве ЦА, то мембраны деформируемых коллоидных частиц предпочтительно содержат ментол.

Если композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения содержит салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир в качестве ЦА, который не образует ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами, то композиция может дополнительно содержать салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, ассоциированную с деформируемыми коллоидными частицами. Предпочтительно указанная салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир прикреплена к деформируемым коллоидным частицам. Предпочтительными являются миристилсалицилат или тридецилсалицилат. Прикрепленная салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир может проникать в базальный слой кожи, где она может проявлять свое действие в отношении тирозиназы и понижать регуляцию выработки меланина. Салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир, которая не образует ассоциаты с коллоидными частицами, проникает в кожу на меньшую глубину, остается во внешних слоях эпидермиса, где проявляет слабое отшелушивающее действие, что увеличивает скорость образования новой кожи, имеющей пониженное содержание меланина.

Если композиция согласно первому аспекту изобретения содержит токоферол или его производное в качестве ЦА, который не образует ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами, то композиция может дополнительно содержать салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, ассоциированную с деформируемыми коллоидными частицами. Предпочтительно указанная салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир прикреплена к деформируемым коллоидным частицам. Предпочтительными являются миристилсалицилат или тридецилсалицилат. Как описано выше, прикрепленная салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир проникает в базальный слой кожи, где она может проявлять свое действие в отношении тирозиназы и понижать регуляцию выработки меланина.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать один или более витаминов. Указанные витамины могут быть прикреплены к коллоидным частицам, содержаться в непрерывной фазе или в виде отдельной фазы.

Указанные витамины могут включать витамин С (аскорбиновую кислоту) или его сложные эфиры, например, пальмитоиласкорбиновую кислоту или пальмитоиласкорбат. Композиции могут содержать от 0,01 до 1,0% по массе витамина С (аскорбиновой кислоты) или его сложных эфиров, более предпочтительно от 0,05 до 0,5% по массе, наиболее предпочтительно примерно 0,1% по массе. Предпочтительно витамин С или его сложный эфир прикреплен к деформируемым коллоидным частицам.

Другим предпочтительным витамином, который можно включать в композиции согласно настоящему изобретению, является витамин Е (токоферол) или его сложные эфиры, например, токофериллинолеат. Композиции могут содержать от 0,01 до 1,0% по массе витамина Е (токоферола) или его сложных эфиров, более предпочтительно от 0,05 до 0,5% по массе, наиболее предпочтительно от 0,1% до 0,2% по массе. Предпочтительно токофериллинолеат прикреплен к деформируемым коллоидным частицам. Предпочтительно токоферол находится в отдельной фазе.

Витамины, такие как витамин С и витамин Е, и их сложные эфиры позволяют получать деформируемые коллоидные частицы с антиокислительным защитным эффектом.

Композиции согласно настоящему изобретению могут одновременно содержать витамин С и витамин Е или их сложные эфиры. Витамин С или его сложные эфиры и витамин Е или его сложные эфиры, если они входят в состав композиции, могут быть прикреплены к отдельным деформируемым коллоидным частицам или к одинаковым деформируемым коллоидным частицам.

Прикрепление указанных витаминов является особенно предпочтительным, если ЦА, который не образует ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами, содержит салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль, хондроитин или его соль, кофеин и токоферол или его производные.

Предпочтительно, если композиция содержит салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир, то пальмитоиласкорбиновая кислота и/или токофериллинолеат прикреплены к деформируемым коллоидным частицам, и токоферол или его производное находится в отдельной фазе. Предпочтительно композиция содержит две формы деформируемых коллоидных частиц, где первая содержит прикрепленную к ней салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир и вторая содержит прикрепленные к ней пальмитоиласкорбиновую кислоту и/или токофериллинолеат. В этом случае токоферол или его производное также может содержаться в отдельной фазе.

Предпочтительно, если композиция содержит глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, то композиция дополнительно содержит пальмитоиласкорбат и/или токофериллинолеат, прикрепленные к деформируемым коллоидным частицам. Включение указанных витаминов в эти композиции увеличивает эффективность указанных композиций при поддержании и продлении здоровья суставов и лечении или предупреждении заболеваний суставов или боли, связанной с плохим состоянием суставов.

Предпочтительно, если композиция содержит кофеин, то пальмитоиласкорбиновая кислота прикреплена к деформируемым коллоидным частицам.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие кофеин, также могут содержать токоферол или его производное, который предпочтительно находится в отдельной фазе.

Предпочтительно, если композиция содержит токоферол или его производное в качестве ЦА, который не образует ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами (без кофеина), то композиция дополнительно содержит пальмитоиласкорбиновую кислоту и/или токофериллинолеат, прикрепленные к деформируемым коллоидным частицам. Предпочтительно композиция содержит одновременно пальмитоиласкорбиновую кислоту и токофериллинолеат, прикрепленные к одинаковым коллоидным частицам. Если указанные композиции также содержат прикрепленную салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, что описано выше, то салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир предпочтительно прикреплен к первой форме деформируемых коллоидных частиц, и пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат предпочтительно прикреплены ко второй форме деформируемых коллоидных частиц.

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать трипептид-1, предпочтительно пальмитоилтрипептид-1 и/или тетрапептид-7, предпочтительно пальмитоилтетрапептид-7, прикрепленные к деформируемым коллоидным частицам.

Композиции могут содержать от 0,0001 до 0,1% по массе трипептида-1, предпочтительно пальмитоилтрипептида-1, более предпочтительно от 0,001 до 0,01% по массе, более предпочтительно от 0,002 до 0,008% по массе, наиболее предпочтительно примерно 0,006% по массе.

Композиции могут содержать от 0,0001 до 0,01% по массе тетрапептида-7, предпочтительно пальмитоилтетрапептида-7, более предпочтительно от 0,001 до 0,01% по массе, более предпочтительно от 0,002 до 0,008% по массе, наиболее предпочтительно примерно 0,006% по массе.

Прикрепление трипептида-1 и/или тетрапептида-7, в частности пальмитоилтрипептида-1 и/или пальмитоилтетрапептида-7, к деформируемым коллоидным частицам является особенно предпочтительным, если ЦА, который не образует ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами, представляет собой кофеин.

Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению, содержащие кофеин и токофе-

рол, содержат три типа деформируемых коллоидных частиц, где первый содержит прикрепленную к нему пальмитоиласкорбиновую кислоту, второй содержит прикрепленный к нему пальмитоилтрипептид-1 и третий содержит прикрепленный к нему пальмитоилтетрапептид-7.

Включение пальмитоилтрипептида-1 и пальмитоилтетрапептида-7 в указанные композиции увеличивает их эффективность за счет стимуляции синтеза коллагена, придания коже упругости и уменьшения морщин.

Во избежание неопределенности описание "целевого агента" или "ЦА" относится к ЦА, который не образует ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами, если явным образом не утверждается иное. Описание "дополнительного целевого агента" или "дополнительного ЦА" относится к дополнительным отличающимся ЦА, которые могут образовывать или не образовывать ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами.

Композиция может представлять собой жидкость, крем, лосьон, мазь, гель, раствор, состав для распыления, лак или пленкообразующий раствор.

Согласно второму аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения композиции согласно первому аспекту изобретения. Предпочтительно способ включает первую стадию получения, на которой получают коллоидную дисперсию из "органической фазы", содержащей растворимые в спирте компоненты, и "водной фазы", состоящей из растворимых в воде компонентов. На второй стадии получения указанную начальную дисперсию смешивают с загустителем для получения геля с желаемой плотностью. ЦА предпочтительно добавляют во время указанной второй стадии получения. Можно вводить коллоидные дисперсии более чем одного вида, таким образом, конечная композиция содержит более одного вида коллоидных частиц. Типовой способ получения описан в примере 1 и на фиг. 2.

Согласно третьему аспекту настоящего изобретения предложена композиция согласно первому аспекту изобретения для применения в медицине. Предпочтительно предложена композиция для применения для лечения или предупреждения заболевания, нарушения или состояния.

Применение, для которого предложена композиция согласно настоящему изобретению, зависит по меньшей мере отчасти от вида ЦА, включенного в композицию.

Если ЦА содержит хлоргексидин или его соль, то в третьем аспекте предложена композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, связанного с кожей пациента. Предпочтительно заболевание или нарушение включает угревую сыпь или дерматит. Композиции согласно настоящему изобретению также можно применять для лечения и ухода за кожей, предрасположенной к угревой сыпи, в частности для предупреждения появления угревой сыпи на коже, предрасположенной к угревой сыпи. Композиции также можно применять для лечения или предотвращения образования пятен, черных точек и прыщей, уменьшения загрязнения кожи, уменьшения области распространения инфекции на коже и сужения и стягивания пор на коже.

Композиции согласно настоящему изобретению обеспечивают указанное благоприятное действие не только потому, что деформируемые коллоидные частицы увеличивают скорость, глубину и эффективность всасывания хлоргексидина или его соли в коже пациента, что оказывает эффективное противомикробное действие для очищения кожи и удаления бактерий, но также благодаря тому, что деформируемые коллоидные частицы могут способствовать удалению липидов из кожи за счет удаления кожного сала. Кроме того, как обсуждалось выше, прикрепление цинка или соединений цинка, таких как оксид цинка или стеарат цинка, к деформируемым коллоидным частицам понижает регуляцию выработки кожного сала в сальных железах. Кожное сало может захватывать грязь и бактерии, которые являются основной причиной пятен и угревой сыпи.

Как продемонстрировано ниже в примере 2, композиции согласно настоящему изобретению, содержащие хлоргексидин или его соль, значительно уменьшают уровень кожного сала на поверхности кожи, комедонов (черных точек), папул и прыщей.

Если ЦА содержит хлоргексидин или его соль, то в третьем аспекте также предложено применение композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения угревой сыпи или дерматита.

Если ЦА содержит капсаицин, то в третьем аспекте предложена композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения для применения для лечения или предупреждения одного или более состояний, выбранных из группы, состоящей из боли, включая мышечную боль, и зуда. Композиции, содержащие капсаицин, можно применять для профилактики, например, можно наносить перед физической нагрузкой для создания ощущения согревания в коже и нижележащих мышцах и, таким образом, для предотвращения или задержки появления болезненных ощущений в мышцах. Композиции, содержащие капсаицин, также можно наносить для лечения мышечной боли после физической нагрузки.

Также предложены композиции согласно настоящему изобретению, содержащие капсаицин, для применения в качестве обезболивающего лекарственного средства или противозудного лекарственного средства.

Если ЦА содержит капсаицин, то в третьем аспекте также предложено применение композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения для получения лекарственного средства для лечения

или предупреждения боли или зуда.

Композиции согласно настоящему изобретению могут подходить для лечения или предупреждения боли не только потому, что деформируемые коллоидные частицы увеличивают скорость, глубину и эффективность всасывания капсаицина в коже пациента, но также благодаря тому, что деформируемые коллоидные частицы могут сами по себе облегчать или ослаблять боль, такую как боль, связанная с остеоартритом, что обсуждалось выше.

Как продемонстрировано ниже в примере 3, композиции согласно настоящему изобретению, содержащие капсаицин, обеспечивают приятное ощущение согревания при нанесении на кожу, которое имеет продолжительность до одного часа.

Если ЦА содержит салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, то в третьем аспекте предложена композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения для применения для лечения или предупреждения боли. Указанная боль может включать боль, связанную с остеоартритом, и мышечную боль, такую как мышечная боль после физической нагрузки. Предпочтительно салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир присутствует в композиции как в виде ассоциатов с деформируемыми коллоидными частицами, так и не образуя ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами. Предпочтительно салициловая кислота или ее соль или сложный эфир, которая ассоциирована с деформируемыми коллоидными частицами, прикреплена к деформируемым коллоидным частицам.

Если ЦА содержит салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, то в третьем аспекте предложено применение композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения боли.

Композиции согласно настоящему изобретению могут подходить для лечения или предупреждения боли не только потому, что деформируемые коллоидные частицы увеличивают скорость, глубину и эффективность всасывания салициловой кислоты, или ее соли, или сложного эфира в коже пациента, но также благодаря тому, что деформируемые коллоидные частицы могут сами по себе облегчать или ослаблять боль, такую как боль, связанная с остеоартритом, что обсуждалось выше.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие салицилатное соединение, также можно применять в качестве противораздражающего средства.

Если ЦА содержит глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, то в третьем аспекте предложена композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения для применения для поддержания и продления здоровья суставов и/или для лечения или предупреждения заболеваний суставов (артропатии), в частности дегенеративных заболеваний суставов, таких как артрит и остеоартрит. Указанные композиции также можно применять для лечения или предупреждения боли, связанной с плохим состоянием суставов.

Если ЦА содержит глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, то в третьем аспекте предложено применение композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения для получения лекарственного средства для поддержания и продления здоровья суставов и/или для лечения или предупреждения заболеваний суставов (артропатии), в частности дегенеративных заболеваний суставов, таких как артрит и остеоартрит, или боли, связанной с плохим состоянием суставов.

Композиции согласно настоящему изобретению могут подходить для поддержания и продления здоровья суставов и для лечения или предупреждения заболеваний суставов или боли, связанной с плохим состоянием суставов, не только потому, что деформируемые коллоидные частицы увеличивают скорость, глубину и эффективность проникновения ЦА в сустав пациента, но также благодаря тому, что деформируемые коллоидные частицы сами по себе могут облегчать или ослаблять боль, такую как боль, связанная с остеоартритом, что обсуждалось выше.

Композиции согласно настоящему изобретению особенно подходят для пациентов с хронической продолжительной болью, связанной с заболеваниями суставов, такими как остеоартрит, которые хотят избежать употребления фармацевтических болеутоляющих средств или минимизировать его.

Предпочтительно композицию согласно настоящему изобретению наносят местно на кожу пациента.

Композицию согласно настоящему изобретению можно наносить местно один, два, три или более раз в день. В качестве альтернативы композицию можно вводить через день, два или три раза в неделю, раз в неделю или реже, если это необходимо. Композицию можно вводить в течение периода времени, составляющего одну или более недель, например, в течение по меньшей мере одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель, пяти недель, шести недель, семи недель, восьми недель, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель или двенадцати недель, шестнадцати недель, двадцати четырех недель, четырех месяцев, шести месяцев, восьми месяцев, десяти месяцев, одного года, двух или более лет или так часто, насколько это необходимо в соответствии с какими-либо ограничениями, накладываемыми регулируемыми органами.

Пациенту можно вводить любое количество композиции, которое является достаточным для лечения данного состояния и не выходит за рамки каких-либо ограничений, накладываемых регулируемыми органами, применимых к ЦА. Например, пациенту можно вводить композицию согласно настоящему изобретению в дозе от 0,1 до 10 г. Доза может составлять от 1 до 10 г, или от 1 до 5 г, или примерно 1 г, 2 г, 3 г, 4 г, 5 г, 6 г, 7 г, 8 г, 9 г или 10 г. Доза может быть измерена как общая масса композиции. Доза может

быть измерена как общая масса фосфолипида(ов) и/или поверхностно-активного(ых) агента(ов) в композиции. Дозу можно вводить один или два раза в день или так часто, насколько это необходимо. Дозу можно вводить один, два, три, четыре, пять, шесть или семь раз в неделю или так часто, насколько это необходимо согласно настоящему изобретению. Дозу можно вводить каждый день, через день, или от двух до трех раз в неделю, или так часто, насколько это необходимо согласно настоящему изобретению. Предпочтительно композицию можно наносить два раза в день. Подходящее количество композиции (т.е. любое количество композиции, которое является достаточным для излечения состояния, такого как описано в настоящей заявке) можно наносить на проблемный участок кожи. Композицию можно оставлять для высыхания в течение периода времени до 10 мин.

Согласно четвертому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания, нарушения или состояния, включающий введение композиции согласно настоящему изобретению субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом. Предпочтительно композицию наносят местно на кожу субъекта или пациента.

Если ЦА содержит хлоргексидин или его соль, то заболевание, нарушение или состояние предпочтительно представляет собой угревую сыпь или дерматит.

Если ЦА содержит капсаицин, то заболевание, нарушение или состояние предпочтительно выбрано из группы, включающей боль, включая мышечную боль, и зуд.

Если ЦА содержит салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир, то заболевание, нарушение или состояние предпочтительно представляет собой боль.

Если ЦА содержит глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, то заболевание, нарушение или состояние предпочтительно представляет собой заболевание суставов (артропатию), в частности дегенеративное заболевание суставов, такое как артрит или остеоартрит, или боль, связанную с плохим состоянием суставов.

В настоящем изобретении также предложен способ поддержания и продления здоровья суставов, включающий местное нанесение композиции согласно первому аспекту изобретения на кожу пациента, нуждающегося в этом, где ЦА содержит глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль.

Все предпочтительные отличительные признаки третьего аспекта изобретения также применимы к четвертому аспекту изобретения.

Согласно пятому аспекту настоящего изобретения предложена композиция согласно первому аспекту изобретения для применения для ухода за кожей или в косметике.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие хлоргексидин или его соль, могут улучшать внешний вид кожи. Как обсуждалось выше, они оказывают такое действие путем излечения или предупреждения угревой сыпи и образования пятен, черных точек и прыщей, уменьшения загрязнения кожи, уменьшения области распространения инфекции на коже и сужения и стягивания пор.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие капсаицин, находят применение в косметике благодаря умеренному раздражающему эффекту. В частности, местное нанесение капсаицина на кожу приводит к расширению сосудов. При нанесении на губы капсаицин вызывает увеличение их объема и покраснение. Таким образом, указанные композиции можно применять для косметического улучшения внешнего вида губ.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир, можно применять для улучшения неровного тона кожи за счет снижения избыточной пигментации, такой как черные пигментные пятна и печеночные пятна. Предпочтительно салициловая кислота или ее соль или сложный эфир входит в состав композиции как в виде ассоциатов с деформируемыми коллоидными частицами, так и не образуя ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами. Предпочтительно салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир, ассоциированная с деформируемыми коллоидными частицами, прикреплена к деформируемым коллоидным частицам.

Указанная композиция имеет двойное действие. Прикрепленная салициловая кислота или ее соль или сложный эфир может проникать более глубоко в базальный слой эпидермиса, где расположены меланоциты, где она может проявлять свое действие в отношении тирозиназы и понижать регуляцию выработки меланина. Салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир, которая не образует ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами, проникает в кожу на меньшую глубину, остается во внешних слоях, где проявляет слабое отшелушивающее действие, что увеличивает скорость образования новой кожи, имеющей пониженное содержание меланина. Таким образом, пациент сможет быстрее заметить эффекты осветления кожи при использовании прикрепленной салициловой кислоты, или ее соли, или сложного эфира, чем в случае, где прикрепленная салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир отсутствует.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, можно применять для улучшения внешнего вида кожи. Хондроитин и глюкозамин являются важными компонентами хряща и других соединительных тканей, таких как коллаген. Восполнение поступления указанных агентов может способствовать поддержанию выработки коллагена и восстановлению структуры кожи и, таким образом, может уменьшать

мелкие и глубокие морщины. Они также могут улучшать тон кожи, защитную функцию и бороться с избыточной пигментацией.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие кофеин, могут улучшать внешний вид кожи, в частности кожи вокруг глаз. Как обсуждалось выше, они оказывают такое действие благодаря активности в качестве сильного антиоксиданта и противовоспалительного средства. В частности, кофеин имеет сосудосуживающие свойства и, как предполагается, сужает кровеносные сосуды, которые вызывают темные круги под глазами. Как продемонстрировано в примере 5, композиции согласно настоящему изобретению могут снижать отеки и отечность и отеки вокруг глаз и ниже нижнего века (мешки под глазами), темные круги под глазами и мелкие и глубокие морщины, включая гусиные лапки, вокруг глаз. Композиции также могут оказывать действие на кожу вокруг глаз, которая выглядит и ощущается более тонкой, выглядит и ощущается более упругой, ощущается более эластичной, выглядит более гладкой и становится более увлажненной. Композиции также могут подтягивать обвисшую кожу, что приводит к снижению дряблости и обвисания кожи. Композиции могут выравнивать тон кожи, делать внешний вид и ощущение контура глаз более четкими, улучшать тон и подтягивать кожу и придавать глазам отдохнувший и менее уставший вид. Их также можно применять для предотвращения повреждения кожи под воздействием солнечных лучей.

Композиции согласно настоящему изобретению могут подходить для улучшения внешнего вида кожи, в частности кожи вокруг глаз, не только потому, что деформируемые коллоидные частицы увеличивают скорость, глубину и эффективность всасывания кофеина в кожу пациента, но также благодаря тому, что деформируемые коллоидные частицы сами по себе могут улучшать внешний вид кожи. Не желая быть связанными каким-либо механизмом действия, авторы настоящего изобретения полагают, что перемещение деформируемых коллоидных частиц через кожу во внеклеточное интерстициальное пространство и в конечном итоге в лимфатические узлы способствует удалению интерстициальной жидкости в лимфу. Усиленное удаление интерстициальной жидкости способствует удалению нежелательных побочных продуктов из тканей, что предотвращает накопление токсичных побочных продуктов.

Если указанные композиции содержат пальмитоиласкорбиновую кислоту и токоферол или его производное, то их антиокислительное действие усиливается. Если указанные композиции содержат пальмитоилтрипептид-1 и пальмитоилтетрапептид-7, прикрепленные к деформируемым коллоидным частицам, это также стимулирует синтез коллагена. Таким образом, происходит дополнительное улучшение внешнего вида кожи вокруг глаз.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие токоферол или его производное в непрерывной фазе и салциловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, прикрепленные к деформируемым коллоидным частицам, могут улучшать внешний вид кожи. В частности, композиции можно применять для улучшения тона кожи, например, путем излечения и/или предупреждения неровного тона кожи.

Как обсуждалось выше, токоферол действует в качестве сильного антиоксиданта и противовоспалительного средства, защищая клетки, вырабатывающие коллаген и эластин, и действуя в качестве эффективного увлажнителя. Как обсуждалось выше, салициловая кислота, или ее соль, или сложный эфир также может улучшать неровный тон кожи за счет снижения избыточной пигментации, такой как черные пигментные пятна и печеночные пятна. Как продемонстрировано в примере 6, композиции согласно настоящему изобретению могут уменьшать мелкие и глубокие морщины и количество и размер участков избыточной пигментации/пигментированных следов на коже. Композиции могут оказывать действие на кожу, которая начинает выглядеть значительно более гладкой и по ощущениям становится значительно более здоровой и эластичной. Композиции могут способствовать тому, что цвет лица становится более молодым и значительно более здоровым, имеет видимые улучшения и становится более ярким. Композиции также могут выравнивать тон кожи и значительно осветляют участки с избыточной пигментацией/пигментированные следы на коже и темные круги вокруг глаз.

Если указанные композиции содержат пальмитоиласкорбиновую кислоту и токофериллинолеат, прикрепленные ко второй форме деформируемых коллоидных частиц, то это усиливает их антиокислительный эффект.

Композиции согласно настоящему изобретению могут подходить для улучшения внешнего вида кожи не только потому, что деформируемые коллоидные частицы увеличивают скорость, глубину и эффективность всасывания токоферола и салициловой кислоты, или ее соли, или сложного эфира в кожу пациента, но также благодаря тому, что деформируемые коллоидные частицы сами по себе могут улучшать внешний вид кожи. Как обсуждалось выше, деформируемые коллоидные частицы могут увеличивать выведение интерстициальной жидкости в лимфатические узлы, что предотвращает накопление токсичных побочных продуктов в коже.

Согласно шестому аспекту настоящего изобретения предложен способ косметического улучшения внешнего вида субъекта, включающий введение композиции согласно настоящему изобретению субъекту. Предпочтительно композицию наносят местно на кожу субъекта, который предпочтительно представляет собой человека.

Если ЦА содержит хлоргексидин или его соль, то способ предпочтительно включает улучшение внешнего вида кожи субъекта, например, путем лечения или предупреждения угревой сыпи.

Если ЦА содержит капсаицин, то способ предпочтительно включает улучшение, косметическое улучшение внешнего вида губ субъекта, например, путем придания объема губам.

Если агент ЦА содержит салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, то способ предпочтительно включает улучшение неровного тона кожи, предпочтительно путем уменьшения избыточной пигментации.

Если ЦА содержит глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, то способ предпочтительно включает улучшение внешнего вида кожи, например, путем поддержания выработки коллагена для уменьшения мелких и глубоких морщин.

Если ЦА содержит кофеин, то способ предпочтительно включает улучшение внешнего вида кожи субъекта, предпочтительно кожи вокруг глаз.

Если ЦА содержит токоферол или его производное в непрерывной фазе и салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, прикрепленную к деформируемым коллоидным частицам, то способ предпочтительно включает улучшение внешнего вида кожи, например, путем лечения и/или предупреждения неровного тона кожи.

Все предпочтительные отличительные признаки пятого аспекта изобретения также применимы к шестому аспекту изобретения.

Согласно седьмому аспекту настоящего изобретения предложен способ доставки ЦА в кожу или через кожу пациента, включающий местное нанесение на кожу пациента композиции согласно первому аспекту изобретения в количестве, которое является достаточным для прохождения через кожу для доставки ЦА.

Настоящее изобретение можно применять для введения ЦА, такого как хлоргексидин или его соль, капсаицин, салициловая кислота или его соль или сложный эфир, глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, кофеин или токоферол или его производное, в кожу или через кожу животного. Предпочтительно способ включает местное нанесение композиции на кожу пациента в количестве, которое является достаточным для прохождения через кожу и доставки ЦА.

Настоящее изобретение также можно применять для введения ЦА, такого как глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, в сустав животного, например, в плечевой, локтевой, лучезапястный, межфаланговый, коленный или голеностопный сустав. Предпочтительно способ включает местное нанесение композиции на кожу пациента в количестве, которое является достаточным для прохождения через кожу и доставки ЦА в нижележащий сустав. Может быть включено любое животное, включая человека, собак, кошек, лошадей, продуктивных животных и домашних животных.

Согласно четвертому, пятому, шестому и седьмому аспектам настоящего изобретения композиции можно вводить в тех же количествах и с той же частотой и продолжительностью, что приведены выше в отношении третьего аспекта.

Согласно восьмому аспекту настоящего изобретения предложена упаковка или набор, содержащая (содержащий) контейнер, содержащий композицию согласно первому аспекту изобретения и инструкции по введению композиции субъекту. Указанный субъект может включать пациента, нуждающегося в указанной композиции.

Композиция согласно первому аспекту изобретения находится внутри отдельной ячейки в указанном контейнере. Предпочтительно деформируемые коллоидные частицы и ЦА находятся только в этой отдельной ячейке упаковки или набора до того момента, как их наносят из упаковки или набора. Другими словами, деформируемые коллоидные частицы и ЦА предпочтительно не должны храниться в отдельных ячейках в упаковке или наборе перед смешением внутри упаковки или набора для введения пациенту. Как обсуждалось выше, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композиции согласно настоящему изобретению, одновременно содержащие деформируемые коллоидные частицы и ЦА, являются стабильными, и их можно хранить в перемешанном виде в одной ячейке упаковки или набора.

Набор может быть изготовлен таким образом, что на нем проставлены отметки, которые указывают на количество оставшейся или распределенной композиции.

Контейнер может иметь форму тубы, порционного пакетика или банки. Набор также может содержать средства для распределения, предпочтительно выбранные из группы, состоящей из насоса, распределяющей насадки, мерного стакана или шпателя.

Инструкции по введению композиции согласно первому аспекту изобретения предпочтительно содержат инструкции по введению композиции согласно любому из третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого аспектов настоящего изобретения.

Предпочтительно инструкции содержат инструкции по местному нанесению композиции.

Если ЦА содержит хлоргексидин или его соль, то инструкции по его введению предпочтительно содержат инструкции по его введению пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, связанного с кожей пациента, предпочтительно угревой сыпи или дерматита. В качестве альтернативы инструкции могут указывать субъекту на возможность введения композиции на кожу для улучшения ее внешнего вида.

Если ЦА содержит капсаицин, то инструкции по его введению предпочтительно содержат инструкции по его введению пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения или предупреждения боли, включая мышечную боль, и/или зуда. Инструкции также могут указывать субъекту на возможность введения композиции перед физическими нагрузками. В качестве альтернативы инструкции могут указывать субъекту на возможность введения композиции на губы для обеспечения косметического "объемного" эффекта.

Если ЦА содержит салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, то инструкции по ее введению предпочтительно содержат инструкции пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения или предупреждения боли. В качестве альтернативы инструкции могут указывать субъекту на возможность введения композиции на кожу для улучшения неровного тона кожи, включая избыточную пигментацию.

Если ЦА содержит глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, то инструкции по их введению предпочтительно содержат инструкции по их введению пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, для поддержания и продления здоровья суставов и/или для лечения или предупреждения заболеваний суставов (артропатии), в частности дегенеративных заболеваний суставов, таких как артрит и остеоартрит, или боли, связанной с плохим состоянием суставов. В качестве альтернативы инструкции могут указывать субъекту на возможность введения композиции на кожу для улучшения внешнего вида кожи, например, путем уменьшения мелких и глубоких морщин, улучшения тона кожи, защитной функции и борьбы с избыточной пигментацией.

Если ЦА содержит кофеин, то инструкции по его введению предпочтительно содержат инструкции по его введению пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, для улучшения внешнего вида кожи, например, кожи вокруг глаз.

Если ЦА содержит токоферол или его производное в непрерывной фазе и салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, прикрепленную к деформируемым коллоидным частицам, то инструкции по их введению предпочтительно содержат инструкции по их введению пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, для улучшения внешнего вида кожи, например, для лечения и/или предупреждения неровного тона кожи.

Девятый аспект настоящего изобретения включает устройство для чрескожного высвобождения лекарственного средства, содержащее слой подложки и слой, содержащий композицию согласно первому аспекту настоящего изобретения.

Устройство для чрескожного высвобождения лекарственного средства может содержать пластинку, пластырь, бинт или повязку.

Слой подложки может быть изготовлен из любого подходящего материала, включая ткань и силикон.

Устройство для чрескожного высвобождения лекарственного средства можно наносить на кожу пациента таким образом, чтобы слой композиции согласно первому аспекту изобретения вступал в контакт с кожей пациента.

Слой подложки может оставаться на коже в течение заданного периода времени, например, от 1 ч до 3 дней. В качестве альтернативы слой подложки можно удалять, и слой композиции остается в контакте с кожей.

Все предпочтительные отличительные признаки каждого аспекта применимы с соответствующими изменениями ко всем другим аспектам изобретения.

В целом номенклатура, используемая в настоящем описании, и лабораторные способы органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в настоящей заявке, хорошо известны и традиционно используются в данной области техники. Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, как правило, имеют значения, общеизвестные специалистам в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Согласно настоящему изобретению термин "содержащий" является включающим или открытым и не исключает дополнительные неуказанные элементы или стадии способа; термин "состоящий из" исключает любые неуказанные элементы, стадии или ингредиенты; и термин "состоящий по существу из" исключает любые элементы, стадии и ингредиенты, которые значительно изменяют основные характеристики изобретения.

При использовании в настоящем описании "достаточное количество", "количество, эффективное для", "количество, достаточное для" обеспечения конкретного результата относится к количеству композиции согласно настоящему изобретению, которое является эффективным для достижения желаемого эффекта, который необязательно представляет собой терапевтический эффект (т.е. при введении терапевтически эффективного количества). Другими словами, "терапевтически эффективное" количество представляет собой количество, которое обеспечивает некоторое облегчение, ослабление и/или снижение по меньшей мере одного клинического симптома. Клинические симптомы, связанные с нарушением, которые можно лечить способами согласно настоящему изобретению, хорошо известны специалистам в данной области техники. Кроме того, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что терапевтические эффекты не обязательно должны быть полными или обеспечивать излечение, если они оказывают какое-либо благоприятное действие у субъекта.

При использовании в настоящем описании термины "лечить", "лечение" или "способ лечения" означают, что тяжесть состояния субъекта уменьшается, или по меньшей мере частично ослабляется, или облегчается, и/или обеспечивается по меньшей мере некоторое облегчение, ослабление или снижение по меньшей мере одного клинического симптома, и/или происходит подавление или задержка прогрессирования состояния и/или задержка появления заболевания или болезни. Термины "лечить", "лечение" или "способ лечения" также обозначают борьбу с болезненным состоянием.

Термин "фармацевтически приемлемый", если его используют в настоящем описании в отношении композиций согласно настоящему изобретению, означает, что композиция не приводит к неприемлемому уровню раздражения у субъекта, которому вводят композицию. Предпочтительно для того, чтобы композиция была могла быть одобрена регулируемыми органами, указанный уровень должен быть достаточно низким.

При использовании в настоящем описании в отношении числовых значений термин "примерно" или "приблизительно" обозначает некоторую область вокруг конкретного числового значения, в которую включены значения, которые можно было бы ожидать с учетом обычных экспериментальных ошибок при проведении измерения. Например, в определенных вариантах реализации термин "примерно", если его используют в отношении конкретного числового значения, обозначает $\pm 20\%$, если конкретно не указано $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$ или $\pm 20\%$ от числового значения.

Термин "алкил" относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, где алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, такими как описано в настоящей заявке. Термин "алкил" также включает линейный и разветвленный алкил, если конкретно не указано иное. В определенных вариантах реализации алкил представляет собой линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, который содержит от 1 до 20 (C_{1-20}), от 1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 12 (C_{1-12}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 12 (C_{3-12}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомов углерода. При использовании в настоящем описании линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} алкильные группы называют "низшими алкилами". Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил (включая все изомерные формы), н-пропил, изопропил, бутил (включая все изомерные формы), н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы). Например, C_{1-6} алкил относится к линейному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода, или к разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода. В области химии считается, что использование более длинных цепей, описанных в настоящей заявке, в молекуле может быть приемлемо или приемлемо только в ограниченных количествах, если свойства получаемой молекулы (такие как растворимость) допускают ее применение. Таким образом, несмотря на то, что специалисты в данной области техники могут применять более длинные алкильные заместители, их применение допустимо, только если они обеспечивают целевую функцию.

Термин "арил" относится к моноциклической ароматической группе и/или к полициклической одновалентной ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое углеводородное кольцо. В определенных вариантах реализации арил содержит от 6 до 20 (C_{6-20}), от 6 до 15 (C_{6-15}) или от 6 до 10 (C_{6-10}) атомов в кольце. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродсодержащим кольцам, где одно из колец является ароматическим, и другие могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, к дигидронафтилу, инденилу, инданилу или тетрагидронафтилу (тетралинил). В определенных вариантах реализации арил также может быть необязательно замещен одним или более заместителями Q, такими, как описано в настоящем описании.

Термин "гетероарил" относится к моноциклической ароматической группе и/или полициклической ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо, где по меньшей мере одно ароматическое кольцо содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N. Каждое кольцо в гетероарильной группе может содержать один или два атома O, один или два атома S и/или от одного до четырех атомов N при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Гетероарил может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода, если это приводит к образованию стабильного соединения. В определенных вариантах реализации гетероарил содержит от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 атомов в кольце. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил. Примеры бициклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, изобензофура-

нил, хромонил, кумаринил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пуринил, пирролопиридинил, фуropyридинил, тиенопиридинил, дигидроизоиндолил и тетрагидрохинолинил. Примеры трициклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил и ксантенил. В определенных вариантах реализации гетероарил также может быть необязательно замещен одним или более заместителями Z, такими как описано в настоящей заявке.

Термин "алкеноил" при использовании в настоящем описании относится к -C(O)-алкенилу. Термин "алкенил" относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном из вариантов реализации от одной до пяти, углерод-углеродных двойных связей. Алкенил может быть необязательно замещен одним или более заместителями Z, такими как описано в настоящей заявке. Термин "алкенил" также включает радикалы, имеющие "цис-" и "транс-" конфигурации или в качестве альтернативы "Z-" и "E-" конфигурации, что известно специалистам в данной области техники. При использовании в настоящем описании термин "алкенил" включает линейный и разветвленный алкенил, если конкретно не указано иное. Например, C₂₋₆ алкенил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода, или к разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода. В определенных вариантах реализации алкенил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 30 (C₂₋₃₀), от 2 до 24 (C₂₋₂₄), от 2 до 20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 12 (C₂₋₁₂), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 30 (C₃₋₃₀), от 3 до 24 (C₃₋₂₄), от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 12 (C₃₋₁₂), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил. В определенных вариантах реализации алкеноил представляет собой моноалкеноил, который содержит одну углерод-углеродную двойную связь. В определенных вариантах реализации алкеноил представляет собой диалкеноил, который содержит две углерод-углеродные двойные связи. В определенных вариантах реализации алкеноил представляет собой полиалкеноил, который содержит более двух углерод-углеродных двойных связей.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к моноциклической неароматической системе колец и/или к полициклической системе колец, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где один или более атомов в неароматическом кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S или N; и остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. В определенных вариантах реализации гетероциклическая или гетероциклическая группа содержит от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 атомов в кольце. В определенных вариантах реализации гетероцикл представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую системы колец, которая может включать конденсированную или мостиковую систему колец, и в которой атомы азота или серы необязательно могут быть окисленными, атомы азота необязательно могут быть четвертичными, и некоторые кольца могут быть полностью или частично насыщенными или ароматическими. Гетероцикл может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода, если это приводит к образованию стабильного соединения. Примеры указанных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азепинил, бензимидазолил, бензиндолил, бензоизоксазолил, бензизоксазинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофуранонил, бензофуранил, бензонафтофуранил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидроотиенил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензотиопиранил, бензоксазинил, бензоксазолил, бензотиазолил, [бета]-карболинил, карбазолил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дибензофуранил, дигидробензотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидропиранил, диоксоланил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиразолил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, фуранил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индазолил, индолинил, индолизинил, индолил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидроотиенил, изобензотиенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолидинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксадиазолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксазолониридинил, оксазолил, оксиранил, перимидинил, фенантридинил, фенантролинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиридопиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидроотиенил, тетразолил, тиадиазопиримидинил, тиадиазолил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, триазинил, триазолил и 1,3,5-третианил. В определенных вариантах реализации гетероциклическая группа также может быть необязательно замещена одним или более заместителями Z, такими как описано в настоящей заявке. Термин "галоген", "галогенид-" или "галоген-" относится к фтору, хлору, брому и/или йоду.

Предполагается, что термин "необязательно замещенный" означает, что группа, включая алкил,

алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гететроарил и гетероцикл, могут быть замещены одним или более заместителями Z, в одном из вариантов реализации одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Z, где каждый Z независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, оксо, нитро, C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₄ аралкила, гететроарила, гетероцикла, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e и -S(O)₂R^e и -S(O)₂NR^fR^g, где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₇ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₄ аралкил, гететроарил или гетероцикл; или R^f и R^g совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

Термин "сольват" относится к соединению, предложенному в настоящем описании или его соли, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного посредством нековалентных межмолекулярных сил. Если растворитель представляет собой воду, то сольват представляет собой гидрат.

Фармацевтически активный агент определен в настоящем описании как агент, который обладает фармакологической, метаболической или иммунологической активностью. Он может быть определен как биологически активный. Он может включать нутрицевтические агенты, косметические агенты или фармацевтические агенты.

В рамках настоящего изобретения "липид" может представлять собой любое вещество, которое имеет свойства, аналогичные или схожие с жиром. По определению он содержит длинную аполярную группу ("цепь", X) и в общем случае также водорастворимую полярную гидрофильную часть, группу "головки" (Y) и имеет общую формулу I:



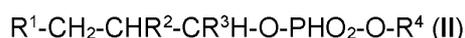
где n равен нулю или более.

Липиды, где n=0, называют аполярными липидами,

и липиды, где n>1, называют полярными липидами.

Таким образом, все амффильные вещества, включая, но не ограничиваясь ими, глицериды, глицерофосфолипиды, глицерофосфинолипиды, глицерофосфонолипиды, сульфолипиды, сфинголипиды, изопреноидные липиды, стероиды или стеринны и липиды, содержащие углеводы, в целом могут быть названы липидами и, таким образом, включены в настоящее изобретение. Перечень важных липидов и определений, касающихся липидов, приведен в Европейском патенте EP 0475160 A1 (см., например, стр. с 4, 1.8 по 6, 1.3) и в патенте США №6165500 (см., например, столб, от 6, 1.10 до 7, 1.58), содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Фосфолипид в различных вариантах реализации может содержать (1) фрагмент, полученный из глицерина или сфингозина, (2) фосфатную группу, и/или (3) простую органическую молекулу, такую как холин. Фосфолипид, такой как применяют в настоящем изобретении, может, например, представлять собой соединение формулы II:



где R¹ и R² представляют собой водород, OH, алкильную группу, алифатическую цепь, алифатическую цепь, полученную из жирной кислоты или жирного спирта: с тем условием, что R¹ и R² оба не могут представлять собой водород, OH или C₁₋₃ алкильную группу. В некоторых вариантах реализации R¹ и R² независимо представляют собой алифатическую цепь, чаще всего полученную из жирной кислоты или жирного спирта; R³ в общем случае представляет собой водород.

ОН-группа в фосфате имеет форму гидроксильного радикала или гидроксильного аниона (т.е. гидроксида) независимо от степени ионизации группы. Кроме того, R⁴ может представлять собой протон или короткоцепочечную алкильную группу, замещенную три(короткоцепочечный алкил)аммонийной группой, такой как триметиламмонийная группа, или аминокзамещенную короткоцепочечную алкильную группу, такую как 2-триметиламмонийэтильная группа (холин) или 2-диметиламмоний-короткоцепочечная алкильная группа.

Сфингофосфолипид, например, представляет собой соединение формулы IIВ:



где R¹ представляет собой жирную кислоту, присоединенную посредством амидной связи к атому азота в сфингозине, и R⁴ имеет значения, приведенные для формулы II.

Липид предпочтительно представляет собой вещество формулы II или IIВ, где R¹ и/или R² представляют собой ацил или алкил, n-гидроксиацил или n-гидроксиалкил, но также могут быть разветвленными, где одна или более метильных групп присоединены практически по любому положению цепи; обычно метильная группа располагается рядом с концом цепи (изо- или антеизо-). Кроме того, радикалы R¹ и R² могут быть насыщенными или ненасыщенными (моно-, ди- или полиненасыщенными). R³ представляет собой водород, и R⁴ представляет собой 2-триметиламмонийэтил (последний соответствует "головке" фосфатидилхолина), 2-диметиламмонийэтил, 2-метиламмонийэтил или 2-аминоэтил (соответст-

вует "головке" фосфатидилэтаноламина). R⁴ также может представлять собой протон (соответствует фосфатидиновой кислоте), серии (соответствует фосфатидилсерину), глицерин (соответствует фосфатидилглицерину), инозитол (соответствует фосфатидилинозитолу) или алкиламиногруппу (соответствует фосфатидилэтаноламину в случае этиламина), если было принято решение об использовании природного глицерофосфолипида. В иных случаях любые другие достаточно полярные сложные фосфатные эфиры, например образуют двойной липидный слой, можно рассматривать как подходящие для получения композиций согласно настоящему изобретению.

Фосфолипид, например, представляет собой соединение формулы ПС, такое как описано в WO 2011/022707, где R¹ и R² независимо представляют собой ацильную группу, алкильную группу, n-гидроксиацильную группу или n-гидроксиалкильную группу, чаще всего полученную из жирной кислоты или жирного спирта, где R¹ и R² также могут быть разветвленными, где одна или более метильных групп могут быть присоединены практически по любому положению цепи; обычно метильная группа находится при конце цепи (изо- или антеизо-), при этом R¹ и R² оба не могут представлять собой водород, OH или C₁-C₃ алкильную группу. Кроме того, радикалы R¹ и R² могут быть насыщенными или ненасыщенными (моно-, ди- или полиненасыщенными). R³ в общем случае представляет собой водород. OH-группа в фосфате имеет форму гидроксильного радикала или гидроксильного аниона (т.е. гидроксида) в зависимости от степени ионизации группы. Кроме того, R может представлять собой протон или короткоцепочечную алкильную группу, замещенную три(короткоцепочечный алкил)аммонийной группой, такую как триметиламмонийная группа, или amino-замещенную короткоцепочечную алкильную группу, такую как 2-триметиламмонийэтильная группа (холинил) или 2-диметиламмоний-короткоцепочечная алкильная группа. R⁴ может представлять собой 2-триметиламмонийэтил (последняя соответствует "головке" фосфатидилхолина), 2-диметиламмонийэтил, 2-метиламмонийэтил или 2-аминоэтил (соответствует "головке" фосфатидилэтаноламина). R⁴ также может представлять собой протон (соответствует фосфатидиновой кислоте), серин (соответствует фосфатидилсерину), глицерин (соответствует фосфатидилглицерину), инозитол (соответствует фосфатидилинозитолу) или алкиламиногруппу (соответствует фосфатидилэтаноламину в случае этиламина), если принято решение об использовании природного глицерофосфолипида. В иных случаях, любые другие достаточно полярные сложные фосфатные эфиры, такие как те, что образуют двойной липидный слой, можно рассматривать как подходящие для получения композиций согласно настоящему изобретению.

Ниже в таблице перечислены предпочтительные фосфолипиды согласно одному из вариантов реализации изобретения.

Беген(о)ил
Эруц(о)ил
Арахин(о)ил
Гадолен(о)ил
Арахидон(о)ил
Оле(о)ил
Стеар(о)ил
Линол(о)ил
Линоле(н/о)ил
Пальмитол(о)ил
Пальмит(о)ил
Мирист(о)ил
Лаур(о)ил
Капр(о)ил

Предпочтительные липиды в контексте настоящего изобретения являются незаряженными и образуют стабильные хорошо гидратированные двойные слои; фосфатидилхолины, такие как фосфатидилхолин сои, фосфатидилэтаноламин и сфингомиелины, являются наиболее распространенными примерами указанных липидов. Любые из указанных липидов могут иметь цепи, такие как перечислено выше в таблице; и те, которые могут образовывать двойные слои в текучей фазе, в которых цепи фосфолипидов находятся в неупорядоченном состоянии, являются предпочтительными.

Другие отрицательно заряженные, т.е. анионные липиды также можно включать в липидные двойные слои в коллоидных частицах, таких как везикулы.

Привлекательными примерами указанных заряженных липидов являются фосфатидилглицерины, фосфатидилинозитолы, и менее предпочтительными примерами являются фосфатидиновая кислота (и ее сложный алкиловый эфир) или фосфатидилсерин. Специалистам в данной области техники должно быть известно, что получение коллоидных частиц только из заряженных липидов может быть менее эффективным по сравнению с применением их в комбинации с электро-нейтральным(и) компонентом(ми) двойного слоя. В случае использования заряженных липидов составы буфера и/или регулятора pH должны быть выбраны таким образом, чтобы обеспечивать желаемую степень ионизации "головки" липида и/или желаемую степень электростатического взаимодействия между противоположно заряженными

молекулами лекарственного средства и липида. Кроме того, как и в случае нейтральных липидов, заряженные компоненты двойного слоя теоретически могут содержать любые цепи фосфолипидов, такие как перечислено выше в таблице. Цепи, образующие липидные двойные слои в текучей фазе, очевидно, являются предпочтительными, что связано с способностью частиц к деформации, при которой увеличено влияние повышения текучести жирной цепи, и с улучшенной доступностью липидов для смешения друг с другом в текучей фазе.

Цепи липидов на основе жирных кислот или жирных спиртов, как правило, выбирают среди основных типов алифатических цепей, приведенных ниже.

Додекановая	цис-9-тетрадекановая	10-цис,13-цис-гексадекадиеновая
Тридекановая	цис-7-гексадекановая	7-цис,10-цис-гексадекадиеновая
Тетрадекановая	цис-9-гексадекановая	7-цис,10-цис,13-цис-гексадекатриеновая
Пентадекановая	цис-9-октадекановая	12-цис,15-цис-октадекадиеновая
Гексадекановая	цис-11-октадекановая	транс-10,транс-12-октадекадиеновая
Гептадекановая	цис-11-эйкозановая	9-цис,12-цис,15-цис-октадекатриеновая
Октадекановая	цис-14-эйкозановая	6-цис,9-цис,12-цис-октадекатриеновая
Нонадекановая	цис-13-докозановая	9-цис,11-транс,13-транс-октадекатриеновая
Эйкозановая	цис-15-тетракозановая	8-транс,10-транс,12-цис-октадекатриеновая
Генэйкозановая	транс-3-гексадекановая	6,9,12,15-октадекатетраеновая
Докозановая	транс-9-октадекановая	3,6,9,12-октадекатетраеновая
Трикозановая	транс-11-октадекановая	3,6,9,12,15-октадекапентаеновая
Тетракозановая		14-цис,17-цис-эйкозадиеновая
		11-цис,14-цис-эйкозадиеновая
		8-цис,11-цис-14-цис-эйкозадиеновая
		8-цис,11-цис-14-цис-эйкозадиеновая
		полностью цис-5,8,11-эйкозатриеновая
		полностью цис-5,8,11,14-эйкозатриеновая
		полностью цис-8,11,14,17-эйкозатетраеновая
		полностью цис-5,8,11,14,17-эйкозатетраеновая
		13,16-докозадиеновая
		13,16,19-докозадиеновая
		10,13,16-докозадиеновая
		7,10,13,16-докозадиеновая
		4,7,10,13,16-докозадиеновая
		4,7,10,13,16,19-докозадиеновая

Также возможны другие комбинации и положения двойных связей.

Кроме того, подходящие жирные остатки могут быть разветвленными, например, могут содержать метильную группу в изо- или антeизо-положении цепи жирной кислоты или ближе к середине цепи, как в случае 10-R-метилоктадекановой кислоты или туберкулостеариновой цепи. Среди разветвленных жирных кислот относительно важными также являются изопреноиды, многие из которых получены из 3,7,11,15-тетрамилгексадец-транс-2-ен-1-ола, алифатического спиртового фрагмента хлорофилла. Примеры включают 5,9,13,17-тетрамилгексадекановую кислоту и в частности 3,7,11,15-тетрамилгексадекановую (фитановую) и 2,6,10,14-тетрамилпентадекановую (пристановую) кислоты. Ценным источником 4,8,12-тримилтридекановой кислоты являются морские организмы. Также возможны комбинации двойных связей и боковых цепей при жирном остатке.

В качестве альтернативы подходящие жирные остатки могут содержать одну или несколько оксигенных или циклических групп, в частности в середине или ближе к концу цепи. Наиболее часто используемыми среди указанных последними алициклических жирных кислот являются те, что содержат циклопропано-

вое (и иногда циклопропеновое) кольцо, но также могут присутствовать циклогексиловое и циклогептиловое кольца, которые также подходят для задач настоящего изобретения. 2-(D)-гидрокси-жирные кислоты являются более распространенными по сравнению с эпициклическими жирными кислотами и также более важными компонентами сфинголипидов. Кроме того, представляют интерес 15-гидрокси-гексадекановая и 17-гидрокси-октадекановая кислоты и, возможно, 9-гидрокси-октадека-транс-10, транс-12-дненовая (диморфеколовая) и 13-гидрокси-октадека-цис-9, транс-11-диеновая (кориоловая) кислота. Вероятно, наиболее часто используемой в настоящее время в фармацевтике гидрокси-жирной кислотой является рицинолеиновая кислота, (D-(-)-12-гидрокси-октадец-цис-9-еновая кислота, которая составляет до 90% касторового масла и которую также часто используют в гидрогенированной форме. Эпокси-, метокси- и фураноидные жирные кислоты имеют только ограниченный практический интерес в контексте настоящего изобретения.

В целом, понижение степени насыщенности, встраивание разветвленных фрагментов или любой другой вид дериватизации жирной кислоты наилучшим образом совместим с задачами настоящего изобретения, и место указанной модификации находится в середине или терминальной части цепи жирной кислоты. Кроме того, транс-ненасыщенные жирные кислоты являются более предпочтительными по сравнению с транс-ненасыщенными жирными кислотами, и жирные радикалы с пониженным количеством двойных связей являются предпочтительными по сравнению с радикалами, имеющими много двойных связей из-за высокой склонности последних к окислению. Кроме того, липиды с симметричными цепями в общем случае подходят лучше по сравнению с липидами с асимметричными цепями.

Предпочтительным липидом формулы II является, например, природный фосфатидилхолин, который называют лецитином. Он может быть получен из яиц (богатых пальмитиновыми, C16:0, и олеиновыми, C18:1, радикалами, но также содержащих стеариновые, C18:0, пальмитолеиновые, C16:1, линоленовые, C18:2, и арахидоновые, C20:4(M), радикалы), сои (богатой ненасыщенными C18 цепями, но также содержащей некоторое количество пальмитиновых радикалов помимо ряда других), кокоса (богатого насыщенными цепями), оливок (богатых мононенасыщенными цепями), шафрана (сафлора) и подсолнечника (богатых n-6-линолевой кислотой), льна (богатого n-3-линоленовой кислотой), ворвани (богатой мононенасыщенными n-3-цепями), первоцвета или примулы (богатых n-3-цепями). Предпочтительные природные фосфатидилэтанолламины (которые называют цефалинами) часто получают из яиц или сои. Предпочтительные сфингомиелины биологического происхождения, как правило, получают из яиц или ткани мозга. Предпочтительные фосфатидилсеринны также, как правило, получают из мозгового вещества, при этом фосфатидилглицерин предпочтительно экстрагируют из бактерий, таких как *E. coli*, или в иных случаях получают путем трансфосфатидилирования с использованием фосфолипазы D с применением природного фосфатидилхолина в качестве исходного вещества. Предпочтительно используемые фосфатидилинозитолы выделяют из коммерческих соевых фосфолипидов или экстрактов печени быков. Предпочтительно фосфатиновую кислоту экстрагируют из любого из вышеуказанных источников или получают с использованием фосфолипазы D из подходящего фосфатидилхолина.

Кроме того, синтетические фосфатидилхолины (R^4 в формуле II соответствует 2-триметиламмонийэтилу) и R^1 и R^2 представляют собой алифатические цепи, такие как определено в предшествующем параграфе, содержащие от 12 до 30 атомов углерода, предпочтительно от 14 до 22 атомов углерода и еще более предпочтительно от 16 до 20 атомов углерода при условии, что цепи должны быть выбраны таким образом, чтобы получаемые ESA содержали текучие липидные двойные слои. Это, как правило, подразумевает применение относительно коротких насыщенных и относительно длинных ненасыщенных цепей. Синтетические сфингомиелины (R^4 в формуле II соответствует 2-триметиламмонийэтилу), и R^1 представляет собой алифатическую цепь, такие как определено в предшествующем параграфе, содержащие от 10 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 10 до 14 атомов углерода в полностью насыщенной цепи и 16-20 атомов углерода в ненасыщенной цепи.

Синтетические фосфатидилэтанолламины (R^4 представляет собой 2-аминоэтил), синтетические фосфатиновые кислоты (R^4 представляет собой протон) или их сложные эфиры (R^4 соответствует, например, короткоцепочечному алкилу, такому как метил или этил), синтетические фосфатидилсеринны (R^4 представляет собой L- или D-серин) или синтетические фосфатидил-(поли)спирты, такие как фосфатидилинозитол, фосфатидилглицерин (R^4 представляет собой L- или D-глицерин) являются предпочтительными липидами, где R^1 и R^2 представляют собой жирные остатки идентичного(ой) или слегка различающегося (различающейся) типа и длины, в частности, такие как те, что приведены в соответствующих таблицах выше по тексту. Кроме того, R^1 может представлять собой алкенил, и R^2 представляет собой идентичные гидроксилалкильные группы, такие как тетрадецилгидрокси или гексадецилгидрокси, например, в ди-тетрадецил- или ди-гексадецилфосфатидилхолине или этаноламине, R^1 может представлять собой алкенил, и R^2 представляет собой гидроксиацил, такой как плазмалоген (R^4 представляет собой триметиламмонийэтил), или R^1 может представлять собой ацил, такой как лаурил, миристоил или пальмитоил, и R^2 может представлять собой гидрокси как, например, в природных или синтетических лизофосфатидилхолинах или лизофосфатидилглицеринах или лизофосфатидилэтанолламинах, таких как 1-миристоил или 1-пальмитоиллизофосфатидилхолин или -фосфатидилэтанолламин; часто R^3 представляет собой водород.

Липид формулы ПВ также является подходящим липидом в рамках настоящего изобретения. В формуле ПВ $n=1$, R^1 представляет собой алкенильную группу. R^2 представляет собой ациламиногруппу. R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой 2-триметиламмонийэтил (группу холина). Указанный липид известен под названием сфингомиелин.

Кроме того, подходящими липидами являются аналог лизофосфатидилхолина, такой как 1-лауроил-1,3-дигидроксипропан-3-фосфорилхолин, моноглицерид, такой как моноолеин или мономиристин, цереброзид, церамид, полигексозид, сульфатид, сфингоплазмалоген, ганглиозид или глицерид, который не содержит свободную или этерифицированную фосфорильную или фосфоно- или фосфино-группу в положении 3. Примером указанного глицерида является диацилглицерид или 1-алкенил-1-гидрокси-2-ацилглицерид с любыми ацильными или алкенильными группами, где 3-гидроксигруппа образует простой эфир с одной из групп углевода, например, с галактозильной группой, такой как моногалактозилглицерин.

Липиды с желаемыми свойствами головки или цепи также можно получать с применением биохимических средств, например, фосфолипаз (таких как фосфолипаза А1, А2, В, С и в частности D), десатураз, элонгаз, ацилтрансфераз и т.д., из природных или синтетических предшественников.

Кроме того, подходящим липидом является любой липид, который находится в биологических мембранах и может быть экстрагирован с использованием неполярных органических растворителей, таких как хлороформ. Помимо уже отмеченных липидов указанные липиды также включают, например, стероиды, такие как эстрадиол, или стерины, такие как холестерин, бета-ситостерин, десмостерин, 7-кето-холестерин или бета-холестанол, растворимые в жирах витамины, такие как ретиноиды, витамины, такие как витамин А1 или А2, витамин Е, витамин К, такой как витамин К1 или К2, или витамин D1 или D3 и т.д.

Менее растворимые амфифильные компоненты содержат или предпочтительно содержат синтетический липид, такой как миристолеил, пальмитолеил, петроселинил, петроселаидил, олеил, элаидил, цис- или транс-вакценоил, линолил, линоленил, линолаидил, октадекатетраеноил, гондоил, эйкозаеноил, эйкозациденоил, эйкозатриеноил, арахидонил, цис- или транс-докозаеноил, докозациденоил, докозатриеноил, докозатетраеноил, лауроил, тридеканоил, миристоил, пентадеканоил, пальмитоил, гептадеканоил, стеароил или нонадеканоил, глицерофосфолипид, или соответствующие производные с разветвленными цепями, или соответствующее диалкиловое или сфингозиновое производное, гликолипид или другой диацил- или диалкил-липид.

Более растворимый(е) амфифильный(е) компонент(ы) часто получают из менее растворимых компонентов, перечисленных выше, и для увеличения растворимости проводят замещение и/или получают комплексы и/или ассоциаты с бутаноиловым, пентаноиловым, гексаноиловым, гептаноиловым, октаноиловым, нонаноиловым, деканоиловым или ундеканоиловым заместителем, или с несколькими выбранными независимо друг от друга заместителями, или с другим веществом для увеличения растворимости.

Дополнительным подходящим липидом являются производное диацил- или диалкилглицерофосфозетаноламина и азополиэтоксилена, дидеканоилфосфатидилхолин или диацилфосфоолиго-мальтобионамид.

Предпочтительно липид представляет собой фосфолипид. Наиболее предпочтительно фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин.

В некоторых вариантах реализации липид в композиции не содержит алкил-лизофосфолипид. В некоторых вариантах реализации липид в композиции не содержит полиенилфосфатидилхолин.

Предпочтительно количество липида в композиции составляет от примерно 1% до примерно 12%, от примерно 1% до примерно 10%, от примерно 1% до примерно 4%, от примерно 4% до примерно 7% или от примерно 7% до примерно 10% по массе.

Термин "поверхностно-активное вещество" имеет обычное значение. Список подходящих поверхностно-активных веществ и определений, относящихся к поверхностно-активным веществам, приведен в Европейском патенте EP 0475160 A1 (см., например, стр. с 6, 1.5 по 14. 1.17) и в патенте США № 6165500 (см., например, столб. от 7, 1.60 до 19, 1.64), содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, и в соответствующих справочниках по поверхностно-активным веществам или фармацевтике, таких как Справочник промышленных коммерчески активных веществ (Handbook of Industrial Surfactants) или фармакопея США, Европейская фармакопея. Поверхностно-активные вещества могут представлять собой вещества, описанные в табл. 1-18 в заявке на патент США №2002/0012680 A1, опубликованной 31 января 2002 года, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Приведенный далее список, таким образом, предоставляет возможность выбора некоторых классов поверхностно-активных веществ, которые являются традиционными или могут подходить для настоящей заявки на патент, и ни в коем случае не является исчерпывающим или исключительным. Предпочтительные поверхностно-активные вещества для применения согласно настоящему изобретению включают вещества, которые имеют ГЛБ более 12. В список включены ионизированные длинноцепочечные жирные кислоты или длинноцепочечные спирты, аммонийные соли длинноцепочечных жирных кислот, такие как соли алкил- или алкеноил-триметил-, -диметил- и -метил-аммония, алкил- или алкеноил-сульфатные соли, диметиламинооксиды длинноцепочечных жирных кислот, такие как алкил- или алкеноил-диметил-аминоксиды, длинноцепочечные жирные, например, ал-

каноил-, диметил-аминоксиды и в частности додецилдиметиламиноксид, длинноцепочечные жирные, например, алкил-N-метилглюкамиды и алканоил-N-метилглюкамиды, такие как MEGA-8, MEGA-9 и MEGA-10, N-длинноцепочечные жирные-N,N-диметилглицины, например, N-алкил-N,N-диметилглицины, 3-(длинноцепочечный жирный диметиламмоний)-алкан-сульфонаты, например, 3-(ацилдиметиламмоний)-алкансульфонаты, длинноцепочечные жирные производные сульфосукцинатных солей, такие как бис(2-этилалкил)сульфосукцинатные соли, длинноцепочечные жирные сульфобетаины, например, ацил-сульфобетаины, длинноцепочечные жирные бетаины, такие как EMPIGEN BB или ZWITTERGENT-3-16, -3-14, -3-12, -3-10 или -3-8, или простые полиэтиленгликоль-ацилфениловые эфиры, в частности простой нонаэтиленгликоль-октилфениловый эфир, простые длинноцепочечные жирные эфиры полиэтилена, в частности простые ациловые эфиры полиэтилена, такие как простой нонаэтилен-дециловый эфир, простой нонаэтилен-додециловый эфир или простой октаэтилен-додециловый эфир, простые изоациловые эфиры полиэтиленгликоля, такие как простой октаэтиленгликоль-изотридециловый эфир, длинноцепочечные жирные сложные эфиры полиэтиленгликоль-сорбитана, например, сложные ациловые эфиры полиэтиленгликоль-сорбитана и в частности полиоксипропилен-монолаурат (например, полисорбат 20 или Tween 20), полиоксипропиленсорбитана моноолеат (например, полисорбат 80 или Tween 80), полиоксипропиленсорбитана монолауролеилат, полиоксипропиленсорбитана монопетроселинат, полиоксипропиленсорбитана моноэлаидат, полиоксипропиленсорбитана миристолеилат, полиоксипропиленсорбитана пальмитолеинилат, полиоксипропиленсорбитана петроселинилат, простые длинноцепочечные жирные эфиры полигидроксиэтилена, например, простые полигидроксиэтилен-ациловые эфиры, такие как простые полигидроксиэтилен-лауриловые эфиры, простые полигидроксиэтилен-миристоиловые эфиры, простые полигидроксиэтилен-цетилстеариловые эфиры, простые полигидроксиэтилен-пальмитиловые эфиры, простые полигидроксиэтилен-олеоилеиловые эфиры, простые полигидроксиэтилен-линолеиловые эфиры, простые полигидроксиэтилен-4 или 6- или 8- или 10- или 12-лаурил, миристоил, пальмитоил, пальмитолеил, олеоил или линолеиловые эфиры (серии Brij) или соответствующие сложные эфиры, полигидроксиэтилен-лаурат, -мирилат, -пальмитат, -стеарат или -олеат, в частности полигидроксиэтилен-8-стеарат (Mugj 45) и полигидроксиэтилен-8-олеат, полиэтиленоксидированное касторовое масло 40 (Cremophor EL), сорбитаномоно-длинноцепочечный жирный алкилат (серии Arlacel или Span), в частности сорбитана монолаурат (Arlacel 20, Span 20), длинноцепочечные жирные ацил-N-метилглюкамиды, алканоил-N-метилглюкамиды, в частности деканоил-N-метилглюкамид, додеканоил-N-метилглюкамид, длинноцепочечные жирные сульфаты, например, алкил-сульфаты, алкилсульфатные соли, такие как лаурилсульфат (SDS), олеоилсульфат; длинноцепочечные жирные тиоглюкозиды, такие как алкилтиоглюкозиды и в частности гептил-, октил- и нонил-бета-D-тиоглюкопиранозид; длинноцепочечные жирные производные различных углеводов, таких как пентозы, гексозы и дисахариды, в частности алкилтиоглюкозиды и мальтозиды, такие как гексил-, гептил-, октил-, нонил- и децил-бета-D-глюкопиранозид или D-мальтопиранозид; кроме того, соли, в частности натриевая соль холата, деоксихолата, гликохолата, гликодеоксихолата, тауродаксихолата, таурохолата, соли жирных кислот, в частности олеат, элаидат, линолеат, лаурат или мирилат, чаще в натрийсодержащей форме, лизофосфолипиды, n-октадецилен-глицерофосфатидиновую кислоту, октадецилен-фосфорилглицерин, октадецилен-фосфорилсерин, n-длинноцепочечные жирные-глицерофосфатидиновые кислоты, такие как n-ацил-глицерофосфатидиновые кислоты, в частности лаурил-глицерофосфатидиновые кислоты, олеоил-глицерофосфатидиновая кислота, n-длинноцепочечный жирный фосфорилглицерин, такой как n-ацил-фосфорилглицерин, в частности лаурил-, миристоил-, олеоил- или пальмитолеил-фосфорилглицерин, n-длинноцепочечный жирный фосфорилсерин, такой как n-ацил-фосфорилсерин, в частности лаурил-, миристоил-, олеоил- или пальмитолеил-фосфорилсерин, n-тетрадецил-глицерофосфатидиновую кислоту, n-тетрадецил-фосфорилглицерин, n-тетрадецил-фосфорилсерин, соответствующие элаидоил-, вакценил-лизофосфолипиды, соответствующие короткоцепочечные фосфолипиды, а также все поверхностно-активные и, таким образом, дестабилизирующие мембраны полипептиды. Поверхностно-активные цепи, как правило, выбирают таким образом, чтобы они находились в текучем состоянии или по меньшей мере могли сохранять текучее состояние в агрегатах носителя.

Поверхностно-активное вещество может содержаться в композиции в количестве от примерно 0,2 до 10%, от примерно 1% до примерно 10%, от примерно 1% до примерно 7% или от примерно 2% до 5% по массе.

Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой неионное поверхностно-активное вещество.

Неионное поверхностно-активное вещество может быть выбрано из группы, состоящей из: полиоксипропиленсорбитанов (полисорбатные поверхностно-активные вещества), полигидроксиэтиленстеаратов или простых полигидроксиэтилен-лауриловых эфиров (поверхностно-активные вещества Brij). Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксипропиленсорбитана моноолеат (например, полисорбат 80 или Tween 80) или Tween 20, 40 или 60. Полисорбат может иметь любую цепь, содержащую от 12 до 20 атомов углерода. Полисорбат, содержащий одну или более двойных связей, участков разветвления или циклических групп, может находиться в композиции в текучем состоянии.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать только один липид и только одно поверхностно-активное вещество. В качестве альтернативы композиции согласно настоящему изобретению могут содержать более одного липида и только одно поверхностно-активное вещество, например, два, три, четыре или более липидов и одно поверхностно-активное вещество. Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать только один липид и более одного поверхностно-активного вещества, например, два, три, четыре или более поверхностно-активных веществ и один липид. Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать более одного липида и более одного поверхностно-активного вещества, например, два, три, четыре или более липидов и два, три, четыре или более поверхностно-активных веществ.

Композиции согласно настоящему изобретению могут иметь диапазон отношений липида/фосфолипида к поверхностно-активному веществу. Отношения могут быть выражены в пересчете на моль (моль липида/моль поверхностно-активного вещества или моль фосфолипида/моль поверхностно-активного вещества). Мольное отношение липида или фосфолипида к поверхностно-активному веществу в композициях может составлять от примерно 1:3 до примерно 30:1, от примерно 1:2 до примерно 30:1, от примерно 1:1 до примерно 30:1, от примерно 2:1 до примерно 20:1, от примерно 5:1 до примерно 30:1, от примерно 10:1 до примерно 30:1, от примерно 15:1 до примерно 30:1 или от примерно 20:1 до примерно 30:1. Мольное отношение липида или фосфолипида к поверхностно-активному веществу в композициях согласно настоящему изобретению может составлять от примерно 1:2 до примерно 10:1. Отношение может составлять от примерно 1:1 до примерно 2:1, от примерно 2:1 до примерно 3:1, от примерно 3:1 до примерно 4:1, от примерно 4:1 до примерно 5:1 или от примерно 5:1 до примерно 10:1. Мольное отношение может составлять от примерно 10:1 до примерно 30:1, от примерно 10:1 до примерно 20:1, от примерно 10:1 до примерно 25:1 и от примерно 20:1 до примерно 25:1. Отношение липида или фосфолипида к поверхностно-активному веществу может составлять примерно 1,0:1,0, примерно 1,25:1,0, примерно 1,5:1,0, примерно 1,75:1,0, примерно 2,0:1,0, примерно 2,5:1,0, примерно 3,0:1,0 или примерно 4,0:1,0. Предпочтительно все деформируемые коллоидные частицы в композиции согласно настоящему изобретению имеют одинаковое отношение липида или фосфолипида к поверхностно-активному веществу.

Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать различное общее количество следующих компонентов: комбинации липида или фосфолипида и поверхностно-активного вещества (ТА). Количество ТА может быть выражено в процентах по массе от общей массы композиции. Предпочтительно ТА составляет от примерно 1% до примерно 40%, от примерно 5% до примерно 30%, от примерно 7,5% до примерно 15%, от примерно 6% до примерно 14%, от примерно 8% до примерно 12%, от примерно 5% до примерно 10%, от примерно 10% до примерно 20% или от примерно 20% до примерно 30%. Более предпочтительно ТА составляет 6%, 8%, 9%, 10%, 15% или 20%.

Выбранные диапазоны общего количества липида/фосфолипида и отношений липид/поверхностно-активное вещество или фосфолипид/поверхностно-активное вещество (моль/моль) в композициях согласно настоящему изобретению описаны ниже в таблице.

Общее количество и отношения липида/фосфолипида к поверхностно-активному веществу

ТА (%)	Липид/поверхностно-активное вещество или фосфолипид/поверхностно-активное вещество (моль/моль)
от 5 до 10	от 1,0 до 1,25
от 5 до 10	от 1,25 до 1,75
от 5 до 10	от 1,75 до 2,25
от 5 до 10	от 2,25 до 3,00
от 5 до 10	от 3,00 до 4,00
от 5 до 10	от 4,00 до 8,00
от 5 до 10	от 10,00 до 13,00
от 5 до 10	от 15,00 до 20,00
от 5 до 10	от 20,00 до 22,00
от 5 до 10	от 22,00 до 25,00
от 10 до 20	от 1,0 до 1,25
от 10 до 20	от 1,25 до 1,75
от 10 до 20	от 1,75 до 2,25
от 10 до 20	от 2,25 до 3,00
от 10 до 20	от 3,00 до 4,00
от 10 до 20	от 4,00 до 8,00
от 10 до 20	от 10,00 до 13,00
от 10 до 20	от 15,00 до 20,00
от 10 до 20	от 20,00 до 22,00
от 10 до 20	от 22,00 до 25,00

Композиции согласно настоящему изобретению могут необязательно содержать один или более следующих ингредиентов: соразтворители, хелатообразующие агенты, буферы, регуляторы pH, антиоксиданты, консерванты, микробициды, противомикробные средства, смягчающие средства, увлажнители, смазывающие средства, соразтворители, загустители и отдушки. Предпочтительно указанные другие компоненты композиции не образуют ассоциаты с коллоидными частицами согласно настоящему изобретению. Предпочтительные количества необязательных компонентов описаны далее.

	Молярная концентрация (М)	Отн. масс. %*
Антиоксидант:		
<i>Первичный:</i>		
Бутилированный гидроксианизол, ВНА		0,1-8
Бутилированный гидрокситолуол, ВНТ		0,1-4
Тимол		0,1-1
Метабисульфит	1-5 мМ	
Бисульфит	1-5 мМ	
Тиомочевина (ММ=76,12)	1-10 мМ	
Монотиоглицерин (ММ=108,16)	1-20 мМ	
Пропилгаллат (ММ=212,2)		0,02-0,2
Аскорбат (ММ=175,3 ⁺ ион)	1-10 мМ	
Пальмитил-аскорбат		0,01-1
Токоферол-ПЭГ		0,5-5
<i>Вторичный</i> (хелатообразующий агент)		
ЭДТА (ММ=292)	1-10 мМ	
ЭГТА (ММ=380,35)	1-10 мМ	
Десферал (ММ=656,79)	0,1-5 мМ	
<i>Буфер</i>		
Ацетат	30-150 мМ	
Фосфат	10-50 мМ	
Триэтаноламин	30-150 мМ	

*процентное содержание от общего количества липида

Композиции согласно настоящему изобретению могут включать буфер, чтобы регулировать pH водного раствора. Предпочтительно водный раствор имеет pH в диапазоне от pH 3,5 до pH 9, от pH 4 до pH 7,5 или от pH 6 до pH 7. Примеры буферов включают, но не ограничиваются ими, ацетатные буферы, лактатные буферы, фосфатные буферы и пропионатные буферы. Предпочтительно композиции содержат один или более буферов, выбранных из группы, состоящей из додекагидрата гидроортофосфата динатрия, безводного гидроортофосфата динатрия, дегидрата дигидроортофосфата натрия, додекагидрата дигидроортофосфата натрия и фосфатного буфера, например, фосфатного буфера (pH6,7).

Особенно предпочтительным регулятором pH является гидроксид натрия.

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно получают в водной среде. Композиции можно получать с использованием соразтворителей, таких как низшие спирты, или без них. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать по меньшей мере 20% по массе воды. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать примерно 20%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90% по массе воды. Композиция может содержать от примерно 70% до примерно 80% по массе воды. Предпочтительно композиции содержат один или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из очищенной воды, этанола, например, этанола (96%), бензилового спирта и парабена.

"Микробицид" или "противомикробный" агент обычно добавляют для уменьшения числа бактерий в фармацевтических композициях. Примерами микробицидов являются короткоцепочечные спирты, включая этиловый и изопропиловый спирт, хлорбутанол, бензиловый спирт, хлорбензиловый спирт, дихлорбензиловый спирт, гексахлорофен; феноловые соединения, такие как крезол, 4-хлор-м-крезол, п-хлор-м-ксиленол, дихлорофен, гексахлорофен, йодповидон; парабены, в частности алкилпарабены, такие как метил-, этил-, пропил- или бутилпарабен, бензилпарабен; кислоты, такие как сорбиновая кислота, бензойная кислота и их соли; четвертичные аммонийные соединения, такие как соли алкония, например, бромид, соли бензалкония, такие как хлорид или бромид, соли цетримония, например, бромид, соли феноалкеция, такие как бромид фенододециния, хлорид цетилпиридиния и другие соли; кроме того, соединения ртути, такие как ацетат, борат или нитрат фенилртути, тиомерсал, хлоргексидин или его глюконат, или любые соединения, имеющие активность антибиотика, биологического происхождения или любые подходящие смеси. Предпочтительно композиции содержат один или более консервантов, вы-

бранных из группы, состоящей из метилпарабена и этилпарабена.

Примерами "антиоксидантов" являются бутилгидроксианизол или бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и ди-трет-бутилфенол (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-51 или 19, BI-L-239XX и т.д.), трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ), пропилгаллат (PG), 1-О-гексил-2,3,5-триметилгидрохинон (НТНҚ); ароматические амины (дифениламин, п-алкилтио-о-анизидин, производные этилендиамина, карбазол, тетрагидроинденоиндол); фенолы и феноловые кислоты (гваякол, гидрохинон, ванилин, галловые кислоты и их сложные эфиры, протокатеховая кислота, хинная кислота, сириговая кислота, эллаговая кислота, салициловая кислота, нордигидрогваяретовая кислота (NDGA), эвгенол); токоферолы (включая токоферолы (альфа, бета, гамма, дельта) и их производные, такие как токоферилацилат (например, ацетат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, линолеат и т.д. или любой другой подходящий токофериллипоат), токоферил-РОЕ-сукцинат; тролокс и соответствующие амидные и тиокарбоксамидные аналоги; аскорбиновая кислота и ее соли, изоаскорбат, (2 или 3 или 6)-о-алкиласкорбиновые кислоты, сложные аскорбиловые эфиры (например, 6-о-лауроил-, миристоил-, пальмитоил-, олеоил- или линолеоил-Л-аскорбиновая кислота и т.д.). Также предпочтительно можно применять окисленные соединения, такие как бисульфит натрия, метабисульфит натрия, тиомочевина; хелатообразующие агенты, такие как ЭДТА, ГДТА, десферал: вспомогательные эндогенные защитные системы, такие как трансферрин, лактоферрин, ферритин, церулоплазмин, гаптоглобин, гемопексин, альбумин, глюкоза, убихинол-10; ферментные антиоксиданты, такие как супероксиддисмутаза и комплексы металлов со схожей активностью, включая каталазу, глутатионпероксидазы и менее сложные молекулы, такие как бета-каротин, билирубин, мочевиная кислота; флавоноиды (флавоны, флавонолы, флавононы, флаванонали, хальконы, антоцианины), N-ацетилцистеин, месна, глутатион, производные тиогистидина, триазолы; танины, коричную кислоту, гидроксикоричные кислоты и их сложные эфиры (кумаровые кислоты и сложные эфиры, кофейную кислоту и ее сложные эфиры, феруловую кислоту, (изо-)хлорогеновую кислоту, синаповую кислоту); экстракты пряностей (например, гвоздики, корицы, шалфея, розмарина, мускатного цвета, орегано, душистого перца, мускатного ореха); карнозиновую кислоту, карнозол, коросолиевую кислоту; розмариновую кислоту, розмариндифенол, гентизиновую кислоту, ферулиновую кислоту; экстракты овсяной муки, такие как авенантрамид 1 и 2; простые тиоэфиры, простые дитиоэфиры, сульфоксиды, дисульфиды тетраалкилтиурама; фитиновую кислоту, производные стероидов (например, U74006F); метаболиты триптофана (например, 3-гидроксикинууренин, 3-гидроксиантралиловую кислоту) и органические халькогениды. Предпочтительно композиции содержат один или более антиоксидантов, выбранных из группы, состоящей из бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ) и метабисульфата натрия.

Особенно предпочтительными хелатообразующими агентами являются ЭДТА и эдетат динатрия.

"Загустители", которые применяют для увеличения вязкости фармацевтических композиций, могут быть выбраны из фармацевтически приемлемых гидрофильных полимеров, таких как частично этерифицированные производные целлюлозы, содержащие карбоксиметил-, гидроксипропил-, гидроксипропилметил- или метилцеллюлозу; гидроксипропилэтилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, полностью синтетические гидрофильные полимеры, содержащие полиакрилаты, полиметакрилаты, поли(гидроксиэтил)-, поли(гидроксипропил)-, поли(гидроксипропилметил)метакрилат, полиакрилонитрил, металл-сульфонат, полиэтилены, полиоксиэтилены, полиэтиленгликоли, полиэтиленгликоль-лактид, полиэтиленгликоль-диакрилат, поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, поли(пропилметакриламид), поли(пропиленфумарат-этиленгликоль), полочсамеры, полиаспартамид, (поперечно-сшитый гидразин), гиалуроновая кислота, силикон; целлюлозную камедь, природные камеди, включая альгинаты, каррагинан, камедь *Ceratonia siliqua*, гуаровую камедь, желатин, желлан, трагакант, (амидированный) пектин, ксантан, хитозан, коллаген, агарозу; смесь глицерилакрилата и акриловой кислоты, хитозан, их смеси и производные или сополимеры и/или другие фармацевтически или по меньшей мере биологически приемлемые полимеры. Предпочтительно композиции содержат карбомер, такой как карбопол, например, карбопол 974P NF, в качестве загустителя.

Особенно предпочтительным увлажнителем является глицерин. Особенно предпочтительной душишкой является линалоол.

Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать полярную жидкую среду. Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в водной среде.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать ментол. Он является особенно предпочтительным, если ЦА содержит капсаицин. Композиция может содержать от 0,05 до 1% ментола по массе, более предпочтительно от 0,05 до 0,5% ментола по массе, наиболее предпочтительно примерно 0,1% ментола по массе. Ментол может быть включен в мембрану деформируемой коллоидной частицы.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать один или более дополнительных целевых ЦА. Как обсуждалось выше, указанные дополнительные ЦА могут быть ассоциированы с деформируемыми коллоидными частицами.

Предпочтительно никакие дополнительные ЦА не образуют ассоциаты с деформируемыми коллоидными частицами. Указанные дополнительные ЦА могут быть выбраны из группы, состоящей из антисептика, антибиотика, анестезирующего средства, обезболивающего средства, агента, отбеливающего

кожу, и антигистамина, стероида, противовоспалительного агента, противовирусного средства, средства против загара, увлажнителя, никотина, противогрибкового средства, противомикробного средства, нутрицевтического средства, эфирного масла и гормона.

Указанные дополнительные ЦА могут содержаться в непрерывной фазе композиции, например, могут быть растворены в суспендирующей среде, или в отдельной диспергированной фазе композиции, например, в виде нерастворимого агрегата или ассоциата с недеформируемыми коллоидными частицами, такими как мицеллы, и недеформируемыми везикулами, такими как липосомы.

Одна особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит нерастворимые агрегаты или мицеллы хлоргексидина или его соли, предпочтительно хлоргексидина диглюконата, совместно с пустыми деформируемыми коллоидными частицами, предпочтительно Sequeesome™, и деформируемыми коллоидными частицами, предпочтительно Tethersome, к которым прикреплен стеарат цинка.

Вторая особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит нерастворимые агрегаты капсаицина совместно с деформируемыми коллоидными частицами, предпочтительно Transfersome™, мембраны которых содержат ментол.

Третья особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит липосомы, содержащие капсаицин, ментол и фосфолипиды, совместно с деформируемыми коллоидными частицами, предпочтительно Transfersome™, мембраны которых содержат ментол.

Четвертая особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит нерастворимые агрегаты капсаицина совместно с пустыми деформируемыми коллоидными частицами, предпочтительно Sequeesome™.

Пятая особенно предпочтительная композиция содержит миристилсалицилат или тридецилсалицилат, растворенный в непрерывной фазе, и деформируемые коллоидные частицы, предпочтительно Tethersome, к которым прикреплен миристилсалицилат или тридецилсалицилат. Предпочтительно токоферол входит в состав композиции в отдельной фазе. Указанная композиция может дополнительно содержать второй тип деформируемых коллоидных частиц, предпочтительно Tethersome, к которым прикреплены пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат.

Шестая особенно предпочтительная композиция содержит глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат, растворенные в непрерывной фазе, и деформируемые коллоидные частицы, предпочтительно Tethersome, к которым предпочтительно прикреплены пальмитоиласкорбат и токофериллинолеат. Один из вариантов реализации указанной композиции приведен в примере 4.

Седьмая особенно предпочтительная композиция содержит N-ацетилглюкозамина сульфат и хондроитина сульфат, растворенные в непрерывной фазе, и деформируемые коллоидные частицы, предпочтительно Tethersome, к которым предпочтительно прикреплены пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат. Один из вариантов реализации указанной композиции приведен в примере 4.

Восьмая особенно предпочтительная композиция содержит кофеин, растворенный в непрерывной фазе, и деформируемые коллоидные частицы, предпочтительно Tethersome, к которым предпочтительно прикреплена пальмитоиласкорбиновая кислота. Предпочтительно указанная композиция содержит два дополнительных типа деформируемых коллоидных частиц, первый, к которому прикреплен пальмитоил-трипептид-1, и второй, к которому прикреплен пальмитоилтетрапептид-7. Оба вида указанных деформируемых коллоидных частиц предпочтительно также содержат Tethersome. Предпочтительно композиция содержит токоферол в отдельной фазе. Один из вариантов реализации указанной композиции приведен в примере 5.

Девятая особенно предпочтительная композиция содержит токоферол в непрерывной фазе и салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир, предпочтительно миристилсалицилат или тридецилсалицилат, прикрепленную к деформируемым коллоидным частицам, предпочтительно Tethersome. Предпочтительно указанная композиция содержит дополнительный тип деформируемых коллоидных частиц, предпочтительно Tethersome, к которым прикреплены пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат.

Десятая особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит ЦА в комбинации с фосфатидилхолином сои, полисорбатом 80 и одним или более из бутилгидроксианизола, этанола, стеарата цинка, метил-4-гидроксibenзоата (метилпарабена), этил-4-гидроксibenзоата (этилпарабена), бензилового спирта, моногидрата лимонной кислоты, безводного гидроортофосфата динатрия, гидроксида натрия, карбопола 974P, глицерина и воды. Предпочтительно ЦА представляет собой хлоргексидина диглюконат, который может содержаться в композиции в виде мицелл. Предпочтительно стеарат цинка, если он входит в состав композиции, прикреплен к коллоидным частицам, которые имеют мембрану, преимущественно содержащую фосфатидилхолин сои и полисорбат 80.

Одиннадцатая особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит ЦА в комбинации с фосфатидилхолином сои, полисорбатом 80 и одним или более из бутилгидрокси-толуола, этанола, метил-4-гидроксibenзоата, этил-4-гидроксibenзоата, бензилового спирта, дигидрата дигидроортофосфата натрия, додекагидрата гидроортофосфата динатрия, гидроксида натрия, карбопола 974P, глицерина и воды. Предпочтительно ЦА представляет собой капсаицин. Капсаицин может содержаться в

композиции в виде нерастворимых агрегатов, которые не образуют ассоциаты с коллоидными частицами, которые имеют мембрану, преимущественно содержащую фосфатидилхолин сои и полисорбат 80.

Двенадцатая особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению имеет такой же состав, что и одиннадцатая особенно предпочтительная композиция, приведенная выше, с добавлением ментола. Предпочтительно ментол образует ассоциат с коллоидными частицами.

Тринадцатая особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит ЦА в комбинации с фосфатидилхолином сои, полисорбатом 80 и одним или более из бутилгидроксианизола (ВНА), этанола, метил-4-гидроксibenзоата, этил-4-гидроксibenзоата, бензилового спирта, додекагидрата гидроортофосфата динатрия, гидроксида натрия, карбопола 974Р, глицерина и воды. Предпочтительно ЦА представляет собой глюкозамина гидрохлорид или N-ацетилглюкозамина сульфат в комбинации с хондроитина сульфатом. Предпочтительно указанные ЦА растворены в непрерывной фазе и не образуют ассоциаты с коллоидными частицами, которые имеют мембрану, преимущественно содержащую фосфатидилхолин сои и полисорбат 80. Предпочтительно пальмитоиласкорбат и токофериллинолеат прикреплены к деформируемому коллоидным частицам.

Четырнадцатая особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит ЦА в комбинации с фосфатидилхолином сои, полисорбатом 80 и одним или более из бутилгидроксианизола (ВНА), этанола, метил-4-гидроксibenзоата, этил-4-гидроксibenзоата, бензилового спирта, додекагидрата гидроортофосфата динатрия, гидроксида натрия, карбопола 974Р, глицерина и воды. Предпочтительно ЦА представляет собой кофеин, растворенный в непрерывной фазе и не образующий ассоциаты с коллоидными частицами, которые имеют мембрану, преимущественно содержащую фосфатидилхолин сои и полисорбат 80. Предпочтительно пальмитоиласкорбиновая кислота прикреплена к деформируемому коллоидным частицам. Предпочтительно композиция дополнительно содержит токоферол в отдельной фазе.

Пятнадцатая особенно предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит ЦА в комбинации с фосфатидилхолином сои, полисорбатом 80 и одним или более из бутилгидроксианизола (ВНА), этанола, метил-4-гидроксibenзоата, этил-4-гидроксibenзоата, бензилового спирта, додекагидрата гидроортофосфата динатрия, гидроксида натрия, карбопола 974Р, глицерина и воды. Предпочтительно ЦА представляют собой токоферол в непрерывной фазе и салициловую кислоту, или ее соль, или сложный эфир, предпочтительно миристилсалицилат или тридецилсалицилат, прикрепленную к деформируемому коллоидным частицам, которые имеют мембрану, преимущественно содержащую фосфатидилхолин сои и полисорбат 80. Предпочтительно композиция содержит дополнительный тип деформируемых коллоидных частиц, которые имеют мембрану, преимущественно содержащую фосфатидилхолин сои и полисорбат 80, к которым прикреплены пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат.

Изобретение будет описано ниже при помощи следующих примеров и чертежей.

На фиг. 1 приведена диаграмма перемещения деформируемых коллоидных частиц и ЦА в композициях согласно настоящему изобретению через кожу.

На фиг. 2 показан упрощенный общий способ получения композиций согласно настоящему изобретению.

На фиг. 3 приведен график, на котором проиллюстрировано изменение уровня кожного сала со временем после нанесения двух композиций согласно настоящему изобретению, содержащих хлоргексидина диглюконат, на кожу субъектов по сравнению с контрольной композицией.

На фиг. 4 приведен график, на котором проиллюстрировано изменение количества комедонов со временем после нанесения двух композиций согласно настоящему изобретению, содержащих хлоргексидина диглюконат, на кожу субъектов по сравнению с контрольной композицией.

На фиг. 5 приведен график, на котором проиллюстрировано изменение количества прыщей со временем после нанесения двух композиций согласно настоящему изобретению, содержащих хлоргексидина диглюконат, на кожу субъектов по сравнению с контрольной композицией.

Пример 1. Способ получения.

Упрощенный общий способ получения композиций согласно настоящему изобретению проиллюстрирован на фиг. 2 и может быть кратко описан следующим образом. Во-первых, получают коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы (например, промежуточный агент Se-queosome™). Указанную коллоидную дисперсию получают из "органической фазы", содержащей растворимые в спирте компоненты, и "водной фазы", состоящей из растворимых в воде компонентов. Во-вторых, получают фазу геля (загуститель), в которой диспергируют коллоидную дисперсию. На указанной второй стадии можно вводить более одного вида коллоидных дисперсий, таким образом, конечная композиция содержит более одного вида коллоидных частиц. На второй стадии получения в фазу геля добавляют ЦА.

Пример 2. Исследование использования здоровыми добровольцами для изучения эффективности в отношении пятен на коже двух исследуемых изделий, содержащих хлоргексидин, путем объективного инструментального измерения уровня кожного сала и субъективной визуальной оценки распространения очагов повреждения по сравнению с плацебо после 3-недельного использования.

Краткое описание

В настоящем исследовании проводили сравнение двух вариантов многофазного смешанного продукта на основе Sequeesome™ с контрольным продуктом в отношении способности контролирования уровня кожного сала и уменьшения участков угревой сыпи у индивидуумов, предрасположенных к угревой сыпи.

Исследуемые продукты (n=36 и n=37) содержали два типа деформируемых коллоидных частиц, а именно Sequeesome™ (пустые везикулы SPC/Tween (полисорбат)) и Tethersome, содержащие прикрепленный цинк и другие вспомогательные вещества, включая хлоргексидин в качестве противомикробного средства. Sequeesome™ и Tethersome в двух продуктах имели различное отношение SPC:Tween (полисорбат) для оценки влияния этого параметра на эффективность продукта. Контрольный продукт, не содержащий везикулы, цинк или хлоргексидин (n=20).

Результаты, полученные путем объективных измерений, продемонстрировали, что по сравнению с контрольным продуктом исследуемые продукты:

значительно уменьшали уровень кожного сала на поверхности кожи (до 50%¹),

значительно уменьшали комедоны,

значительно уменьшали число папул и прыщей.

Таблица 1. Общие результаты

Объективное измерение	Исследуемое изделие 1	Исследуемое изделие 2
Уменьшение уровня кожного сала через...	1 неделю >20%; 3 недели > 50%	1 неделю >20%; 3 недели > 50%
Уменьшение комедонов через...	1 неделю > 40%; 3 недели > 90%	1 неделю = 50%; 3 недели > 80%
Уменьшение прыщей через...	1 неделю = 90%; 3 недели > 98%	1 неделю > 90%; 3 недели > 98%
Субъективная оценка: % согласных/ полностью согласных		
Продукт уменьшал черные точки	64,7%	76,5%
Продукт предотвращал повторное появление пятен	69,6%	74,5%
Пятна становились менее болезненными (при касании)	66,7%	82,4%
Уменьшался отек в пятнах	73,5%	75,5%
Менее лоснящаяся кожа	59,8%	80,4%
Уменьшение жирного блеска на коже	67,6%	77,5%
Менее жирная кожа	69,6%	75,5%

Результаты подтверждают многофункциональность состава. Авторы настоящего изобретения полагают, что Sequeesome™ способствовали удалению избытка кожного сала с поверхности кожи и при этом, проникая через кожу, они переводили хлоргексидин, присутствующий в растворе, в структуру кожи и тем самым уничтожали бактерии. Прикрепленный цинк также мог участвовать в снижении выработки кожного сала и/или противомикробной функции.

В опубликованных данных продемонстрировано, что уменьшение выработки кожного сала на 30-50% соответствует ослаблению симптомов угревой сыпи (Janiczek-Dolphin N1, Cook J, Thiboutot D, Harness J, Clucas A: Can sebum reduction predict acne outcome? Br J Dermatol. 2010 Oct;163(4):683-8)

Исследуемые изделия хорошо переносились, не имели отмеченных нежелательных явлений (НЯ) и не вызывали эритему на исследуемом участке.

Полученные результаты демонстрируют, что исследуемые композиции являются крайне эффективными при лечении угревой сыпи. Уменьшение уровня кожного сала и пятен и черных точек через 21 день подтверждают действие указанных композиций при предупреждении повторного появления симптомов угревой сыпи в дальнейшем.

Способы
Общий протокол

Дизайн исследования:	Простое слепое, внутригрупповое сравнительное.
Исследуемые группы:	<u>Исследуемое изделие 1.</u> CBL-DERM-14-005-E <u>Исследуемое изделие 2.</u> CBL-DERM-14-006-F <u>Контроль:</u> CBL-DERM-14-008-P
Режим введения:	Исследуемые группы следовали 12-недельной схеме использования согласно конкретному режиму применения для лечения
Продолжительность исследования:	21 день.
Число субъектов:	36 субъектов завершали активную фазу в группе 1, 37 субъектов в группе 2 и 20 субъектов завершали оценку в группе 3.
Продолжительность исследования:	Начало исследования: на неделе, начинающейся 26 января 2015 года
Завершение исследования:	на неделе, заканчивающейся 20 февраля 2015 года
Центр исследования:	Princeton Consumer Research Ltd. 307 College Road East Princeton New Jersey 08540

Исследуемые изделия - общая формула
Количества, требуемые на 100 г конечного продукта

	CBL-DERM-14-006-F	CBL-DERM-14-005-E	CBL-DERM-14-008-P
SPC (масса сухого вещества)	6,870 г	7,146 г	
Полисорбат 80	0,850 г	0,472 г	
Бензиловый спирт	0,525 г	0,525 г	
Метил-4-гидроксibenзоат	0,250 г	0,250 г	0,250 г
Этил-4-гидроксibenзоат	0,250 г	0,250 г	0,250 г
Бутилгидроксианизол	0,020 г	0,020 г	
Линалоол	0,100 г	0,100 г	
Гидрофосфат динатрия 12H ₂ O	0,530 г	0,530 г	0,530 г
Моногидрат лимонной кислоты	0,128 г	0,128 г	0,128 г
Глицерин	3,000 г	3,000 г	
Этанол	3,569 г	3,418 г	
Гидроксид натрия	0,113 г	0,113 г	0,150 г
Carbopol 947P NF	0,750 г	0,750 г	1,000 г
Вода	81,463 г	81,716 г	97,692 г
Целевой агент, – содержащийся в непрерывной фазе			
Хлоргексидина диглюконат (20% раствор)**	1,500 г	1,500 г	
Целевой агент, – прикрепленный к Tethersome			
Стеарат цинка	0,082 г	0,082 г	
pH	5,5	5,5	5,5

**% для соли

Исследуемые изделия - подробная информация о составе
CBL-DERM-14-006-F

Органическая фаза – пустой промежуточный агент Sequeosome	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
SPC	3,43500
Этанол	1,82550
ВНА	0,01000
Метил-4-гидроксибензоат	0,12500
Этил-4-гидроксибензоат	0,12500
Бензиловый спирт	0,26250
Полисорбат 80	0,42500
Линалоол	0,05000
Органическая фаза, всего	6,25800
Водная фаза – пустой промежуточный агент Sequeosome	
Моногидрат лимонной кислоты	0,03600
Гидрофосфат ди-На 12Н2О	0,14400
Вода	22,72850
Водная фаза, всего	22,90850
Пустой промежуточный агент Sequeosome, всего	29,16650

Органическая фаза – промежуточный агент со стеаратом цинка	
SPC	3,43500
Этанол	1,74350
ВНА	0,01000
Метил-4-гидроксибензоат	0,12500
Этил-4-гидроксибензоат	0,12500
Бензиловый спирт	0,26250
Полисорбат 80	0,42500
Стеарат цинка	0,08200
Линалоол	0,05000
Органическая фаза, всего	6,25800
Водная фаза – промежуточный агент со стеаратом цинка	
Моногидрат лимонной кислоты	0,03600
Гидрофосфат ди- Na $12\text{H}_2\text{O}$	0,14400
Вода	22,72850
Водная фаза, всего	22,90850
Промежуточный агент Tethersome с цинком, всего	29,16650
Общее количество промежуточных агентов Sequeosome и Tethersome	58,33300
Фаза геля – конечный продукт	
Моногидрат лимонной кислоты	0,05600
Гидрофосфат ди- Na $12\text{H}_2\text{O}$	0,24200
Гидроксид натрия	0,11300
Carborol 974P	0,75000
Глицерин	3,00000
Вода	36,00600
Фаза геля, всего	40,16700
Хлоргексидина диглюконат	1,50000
Всего	100,00000

CBL-DERM-14-005-E

Органическая фаза – пустой промежуточный агент Sequeosome	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
---	---

SPC	3,57300
Этанол	1,75000
ВНА	0,01000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Этил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Бензиловый спирт	0,26250
Полисорбат 80	0,23600
Линалоол	0,05000
Органическая фаза, всего	6,13150
Водная фаза – пустой промежуточный агент Sequeosome	
Моногидрат лимонной кислоты	0,06400
Гидрофосфат ди-На 12Н2О	0,26500
Вода	34,30000
Водная фаза, всего	34,62900
Пустой промежуточный агент Sequeosome, всего	
	40,76050
Органическая фаза – промежуточный агент со стеаратом цинка	
SPC	3,57300
Этанол	1,66800
ВНА	0,01000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Этил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Бензиловый спирт	0,26250
Полисорбат 80	0,23600
Стеарат цинка	0,08200
Линалоол	0,05000
Органическая фаза, всего	6,13150
Водная фаза – промежуточный агент со стеаратом цинка	
Моногидрат лимонной кислоты	0,06400
Гидрофосфат ди-На 12Н2О	0,26500
Вода	34,30000
Водная фаза, всего	34,62900
Промежуточный агент Tethersome с цинком, всего	
	40,76050
Общее количество промежуточных агентов Sequeosome и Tethersome	
	81,52100
Фаза геля – конечный продукт	
Гидроксид натрия	0,11300
Carbopol 974P	0,75000
Глицерин	3,00000
Вода	13,11600
Фаза геля, всего	16,97900
Хлоргексидина диглюконат	
	1,50000
Всего	100,00000

Результаты

1. Уменьшение уровня кожного сала.

Таблица 2. Среднее уменьшение индекса уровня кожного сала относительно дня 0

	n	День 3	День 7	День 14	День 21
Исследуемое изделие 1	36	20,47	34,94	71,64	90,11
Исследуемое изделие 2	37	14,51	36,30	85,35	98,49
Контроль	20	-21,30	-48,60	-40,35	-44,95
1 и 2	знач. р	0,0163	0,6767	0,2065	0,3936
1 и контроль	в t-	7,04E-16	5,27E-23	9,74E-11	5,69E-16
2 и контроль	тесте	1,06E-14	1,62E-24	1,10E-14	4,63E-17

Отрицательный индекс указывает на увеличение уровня кожного сала

Как проиллюстрировано на фиг. 3, для всех временных точек оба исследуемых изделия значительно снижали уровень кожного сала по сравнению с контролем с $p < 0,1\%$. В день 3 исследуемое изделие 1 давало лучшие результаты по сравнению с исследуемым изделием 2 с $p < 0,02$. Значительные различия эффективности двух исследуемых изделий во все последующие моменты времени отсутствовали.

К дню 21 оба исследуемых изделия понижали средний уровень кожного сала менее чем до 50% от начального значения.

2. Уменьшение комедонов.

Таблица 3. Среднее уменьшение количества комедонов относительно дня 0

	n	День 3	День 7	День 14	День 21
Исследуемое изделие 1	36	-1,44	-2,31	-2,92	-3,44
Исследуемое изделие 2	37	-1,14	-1,97	-2,84	-3,38
Контроль	20	1,20	1,30	1,25	0,35
1 и 2	знач. р	0,414	0,468	0,903	0,934
1 и контроль	в t-	2,35E-06	2,98E-06	4,66E-05	6,63E-04
2 и контроль	тесте	1,08E-07	2,93E-05	7,20E-05	8,97E-05

Положительный индекс указывает на увеличение комедонов

Как проиллюстрировано на фиг. 4, для всех временных точек оба исследуемых изделия значительно уменьшали комедоны по сравнению с контролем с $p < 0,1\%$. Значительные различия эффективности двух исследуемых изделий во все моменты времени отсутствовали.

3. Уменьшение папул.

Таблица 4. Анализ прогрессирования у участников, которые имели прыщи в день 0

	n	День 0	День 3	День 7	День 14	День 21
Исследуемое изделие 1	5	13	5	1	0	0
Исследуемое изделие 2	7	16	9	5	0	0
Контроль	4	10	9	8	5	3

У тех участников, которые начинали испытание, имея по меньшей мере одну папулу, все способы лечения обеспечивали уменьшение числа папул через 21 день.

Таблица 5. Вероятность в U-статистике (критерий Манна-Уитни), вычисленная для уменьшения очагов повреждения относительно дня 0

	D3 и D0	D7 и D0	D14 и D0	D21 и D0
1 и 2	0,146	0,044	0,373	0,373
1 и контроль	0,043	0,019	0,056	0,089
2 и контроль	0,110	0,093	0,110	0,254

При помощи статистического критерия (U) было показано, что исследуемое изделие 1 давало лучший результат по сравнению с контролем, $@ < 5\%$ в день 3 и день 7, и $@ < 10\%$ в день 14 и день 21, и по сравнению с исследуемым изделием 2 $@ < 5\%$ в день 7. Исследуемое изделие 2 давало лучший результат по сравнению с контролем, $@ < 10\%$ в день 7.

4. Уменьшение прыщей.

Таблица 6. Уменьшение числа прыщей относительно дня 0

	n	День 3	День 7	День 14	День 21
Исследуемое изделие 1	36	-1,28	-1,97	-2,11	-2,17
Исследуемое изделие 2	37	-0,92	-1,49	-1,57	-1,59
Контроль	20	0,60	0,05	0,15	-0,75
1 и 2	знач. p	0,127	0,221	0,228	0,226
1 и контроль	в t-	2,71E-08	2,00E-05	9,67E-05	1,37E-02
2 и контроль	тесте	8,60E-07	7,48E-04	1,04E-03	9,15E-02

Положительный индекс указывает на увеличение числа прыщей

Как проиллюстрировано на фиг. 5, для всех временных точек, начиная от дня 3 до дня 14, оба исследуемых изделия значительно уменьшали количество прыщей по сравнению с контролем с $p < 0,1\%$. В день 21 исследуемое изделие 1 по-прежнему давало лучший результат по сравнению с контролем с $p < 2,0\%$; исследуемое изделие 2 давало лучший результат по сравнению с контролем с $p < 10\%$. Значительные различия эффективности двух исследуемых изделий во все моменты времени отсутствовали.

Пример 3. Исследование добровольцев для изучения ощущений при использовании трех составов, содержащих капсаицин.

Способ

Три состава, содержащие капсаицин в концентрации 0,025% по массе, наносили на кожу трех индивидуумов. Первый состав ("TP1") содержал нерастворимые агрегаты капсаицина в комбинации с Transfersome™, содержащими ментол. Второй ("TP2") содержал нерастворимые и негибкие липосомы, содержащие капсаицин и ментол, в комбинации с Transfersome™, содержащими ментол. Третий состав ("TP3") содержал нерастворимые агрегаты капсаицина в комбинации с пустыми, не содержащими отдушку Sequessome™.

Для получения TP1, TP2 и TP3 использовали три набора исходных материалов, которые приведены ниже.

TP1 (PD-14-0072) получали с использованием 100 г исходного материала 1 путем добавления/смешения 0,25 г 100 мг/г раствора капсаицина в этаноле.

TP2 (PD-14-0073) получали с использованием 90 г исходного материала 1 путем добавления/смешения 10 г исходного материала 2.

TP3 (PD-14-0074) получали с использованием 100 г исходного материала 3 путем добавления/смешения 0,25 г 100 мг/г раствора капсаицина в этаноле.

Исходные материалы

Исходный материал 1 (гибкие везикулы с отдушкой ментола)

Органическая фаза – пустой промежуточный агент Transfersome	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
SPC (масса сухого вещества)	6,87000
Этанол	3,65100
ВНТ	0,02000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,25000
Этил-4-гидроксibenзоат	0,25000
Бензиловый спирт	0,52500
Полисорбат 80	0,85000
Капсаицин	0,00000
Ментол	0,10000
Органическая фаза, всего	12,51600
Водная фаза – пустой промежуточный агент Transfersome	
Дигидроортофосфат натрия 2H ₂ O	0,03700
Гидроортофосфат динатрия 12H ₂ O	0,45300
ЭДТА натрия	0,10000
Вода	45,22700
Водная фаза, всего	45,81700
Промежуточный агент Transfersome, всего	58,33300
Фаза геля – конечный продукт	
Дигидроортофосфат натрия 2H ₂ O	0,02400
Гидроортофосфат динатрия 12H ₂ O	0,30200
Гидроксид натрия	0,63000
Carborol 974P NF	1,25000
Глицерин	3,00000
Вода	36,46100
Фаза геля, всего	41,66700
Всего	100,00000

Исходный материал 2 (липосомы с капсаицином)

Органическая фаза – промежуточная липосома	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
---	--

SPC (масса сухого вещества)	6,87000
Этанол	4,25100
ВНТ	0,02000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,25000
Этил-4-гидроксibenзоат	0,25000
Бензиловый спирт	0,52500
Полисорбат 80	0,00000
Капсаицин	0,25000
Ментол	0,10000
Органическая фаза, всего	12,51600
Водная фаза – промежуточная липосома	
Дигидроортофосфат натрия 2Н ₂ О	0,03700
Гидроортофосфат динатрия 12Н ₂ О	0,45300
ЭДТА натрия	0,10000
Вода	45,22700
Водная фаза, всего	45,81700
Промежуточная липосома, всего	58,33300
Фаза геля – конечный продукт	
Дигидроортофосфат натрия 2Н ₂ О	0,02400
Гидроортофосфат динатрия 12Н ₂ О	0,30200
Гидроксид натрия	0,63000
Carborol 974P NF	1,25000
Глицерин	3,00000
Вода	36,46100
Фаза геля, всего	41,66700
Всего	100,00000

Исходный материал 3 (гибкие пустые везикулы без отдушки)

Органическая фаза – промежуточный агент Sequeosome	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
SPC (масса сухого вещества)	6,87000
Этанол	3,75100
ВНТ	0,02000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,25000
Этил-4-гидроксibenзоат	0,25000
Бензиловый спирт	0,52500
Полисорбат 80	0,85000
Капсаицин	0,00000

Ментол	0,00000
Органическая фаза, всего	12,51600
Водная фаза – пустой промежуточный агент Sequeosome	
Дигидроортофосфат натрия 2H ₂ O	0,03700
Гидроортофосфат динатрия 12H ₂ O	0,45300
ЭДТА натрия	0,10000
Вода	45,22700
Водная фаза, всего	45,81700
Промежуточный агент Sequeosome, всего	58,33300
Фаза геля – конечный продукт	
Дигидроортофосфат натрия 2H ₂ O	0,02400
Гидроортофосфат динатрия 12H ₂ O	0,30200
Гидроксид натрия	0,63000
Carborol 974P NF	1,25000
Глицерин	3,00000
Вода	36,46100
Фаза геля, всего	41,66700
Всего	100,00000

Общее описание составов

Название	Исходный материал 1	Исходный материал 2	Исходный материал 3	PD-14-0072	PD-14-0073	PD-14-0074
Ингредиент				(Исходный материал 1 и 0,025% капсаицина в этаноле)	(90% исходного материала 1 и 10% исходного материала 2)	(Исходный материал 3 и 0,025% капсаицина в этаноле)
SPC (масса сухого вещества)	6,870 г	6,870 г	6,870 г	6,870 г	6,870 г	6,870 г
Полисорбат 80	0,850 г	-	0,850 г	0,850 г	0,765 г	0,850 г
Бензиловый спирт	0,525 г	0,525 г	0,525 г	0,525 г	0,525 г	0,525 г
Метил-4-гидроксибензоат	0,250 г	0,250 г	0,250 г	0,250 г	0,250 г	0,250 г
Этил-4-гидроксибензоат	0,250 г	0,250 г	0,250 г	0,250 г	0,250 г	0,250 г
Бутилгидрокситолуол	0,020 г	0,020 г	0,020 г	0,020 г	0,020 г	0,020 г

ЭДТА динатрия	0,100 г					
Гидрофосфат динатрия 12Н ₂ О	0,755 г					
Дигидрофосфат натрия 2Н ₂ О	0,061 г					
Глицерин	3,000 г					
Этанол	3,651 г	4,251 г	3,751 г	3,876 г	3,711 г	3,976 г
Гидроксид натрия	0,630 г					
Carbopol 974P NF	1,250 г					
Вода	81,688 г					
Целевой агент, в непрерывной фазе						
Капсаицин	-	0,250 г	-	0,025 г	0,025 г	0,025 г
Целевой агент, в Transfersomes						
Ментол	0,100 г	0,100 г	-	0,100 г	0,100 г	
Общая масса	100,000 г	100,000 г	100,000 г	100,250 г	100,000 г	100,250 г

Результаты

После нанесения составов на кожу трех индивидуумов получали следующие общие результаты, касающиеся начала, продолжительности и интенсивности ощущения согревания, придаваемого капсаицином.

Таблица 8. Общие результаты для трех индивидуумов, на которых исследовали "TP1", "TP2" и "TP3"

Код продукта	TP1 (PD-14-0072)	TP2 (PD-14-0073)	TP3 (PD-14-0074)
Капсаицин	Нерастворимый агрегат	В липосомах	Нерастворимый агрегат
Ментол	В мембранах Transfersome™	В мембранах Transfersome™ и липосом	Нет
Sequessome	Нет	Нет	Есть
Исследуемый продукт	TP1	TP2	TP3
Начало согревания	от 5 до 30 минут	от 5 до 30 минут	15 - 30 минут
Начало оптимального согревания	от 15 до 60 минут	от 15 до 60 минут	30 - 60 минут
Продолжительность согревания (капсаицин)	от 60 до 120 минут	от 45 до 180 минут	от 45 до 60 минут
Интенсивность (капсаицин)	Приятная	Приятная	Приятная

Пример 4. Предложенные композиции, содержащие (i) глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат (CBL-LS-15-002) и (ii) N-ацетилглюкозамина сульфат и хондроитина сульфат (CBL-LS-15-003).

Ниже приведены два предложенных состава хондроитина и глюкозамина. Первый (CBL-LS-15-002) содержит глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат в качестве "свободных" ЦА в непрерывной фазе и пальмитоиласкорбат и токофериллинолеат, прикрепленные к Tethersome. Второй (CBL-LS-15-00) содержит N-ацетилглюкозамина сульфат и хондроитина сульфат в качестве "свободных" ЦА в непрерывной фазе и пальмитоиласкорбат и токофериллинолеат, прикрепленные к Tethersome.

	CBL-LS-15-002	CBL-LS-15-003
Ингредиент	Добавка в виде геля	Добавка в виде геля
SPC (масса сухого вещества)	6,870 г	6,870 г
Полисорбат 80	0,850 г	0,850 г
Бензиловый спирт	0,525 г	0,525 г
Метил-4-гидроксibenзоат	0,250 г	0,250 г
Этил-4-гидроксibenзоат	0,250 г	0,250 г
Бутилгидроксианизол	0,020 г	0,020 г
Линалоол	0,100 г	0,100 г
Метабисульфит натрия	0,050 г	0,050 г
ЭДТА динатрия	0,100 г	0,100 г
Гидрофосфат динатрия 12H ₂ O	0,530 г	0,530 г
Моногидрат лимонной кислоты	0,128 г	0,128 г
Глицерин	3,000 г	3,000 г
Этанол	3,455 г	3,455 г
Гидроксид натрия	0,160 г	0,160 г
Carbopol 974P NF	0,750 г	0,750 г
Вода	82,366 г	82,366 г
Агенты, представляющие интерес, в непрерывной фазе		
Хондроитина сульфат	0,200 г	0,200 г
Глюкозамин.HCl	0,200 г	
N-ацетилглюкозамина сульфат		0,200 г
Агенты, представляющие интерес, – прикрепленные к Tethersome		
Пальмитоиласкорбат	0,096 г	0,096 г
Токофериллинолеат	0,100 г	0,100 г

Пример 5. Исследование применения исследуемого изделия, содержащего кофеин, здоровыми добровольцами для оценки улучшения внешнего вида кожи вокруг глаз.

В настоящем исследовании проверяли эффективность состава, содержащего кофеин и токоферол в непрерывной фазе и три типа деформируемых коллоидных частиц: 1) Tethersome, к которым прикреплен пальмитоиласкорбат, 2) Tethersome, к которым прикреплен пальмитоилтрипептид-1, и 3) Tethersome, к которым прикреплен пальмитоилтетрапептид-7.

Способы
Общий протокол

<u>Дизайн исследования:</u>	<u>Простое слепое</u>
<u>Исследуемое изделие:</u>	<u>Сыворотка для кожи вокруг глаз CBL-DERM-15-013</u>
<u>Продолжительность лечения:</u>	<u>4 недели</u>
<u>Число субъектов:</u>	<u>102</u>
<u>Тип субъектов:</u>	<p>Здоровые мужчины и женщины (разных национальностей) возрастом от 40 до 70 лет (в равных пропорциях, по 33% в каждой возрастной группе с интервалом 10 лет) разных национальностей и разнообразными типами кожи (нормальная, комбинированная, сухая, жирная, чувствительная), которые страдали от наличия двух из следующих характеристик:</p> <p>Отечность вокруг глаз – отеки вокруг глаз Отечность под нижними веками – «мешки под глазами» Темные круги вокруг глаз, вызванные а) старением, б) наследственностью, и с) избыточной пигментацией (у людей с темным цветом кожи)</p> <p>(Все три характеристики должны быть представлены в равных пропорциях для объективности заявленных задач).</p> <p>Все субъекты должны иметь видимые глубокие морщины, мелкие морщины и гусиные лапки вокруг глаз</p>
<u>Наблюдения:</u>	Субъектов просили наносить продукт в соответствии с инструкциями по применению. Затем их просили заполнить опросник самовосприятия (SPQ) через две недели и по завершении исследования через четыре недели.
<u>Способ лечения:</u>	Субъектам выдавали образцы исследуемого изделия и указания по применению в соответствии со стандартным режимом использования.
<u>Центр исследования</u>	Princeton Consumer Research Harbour House 23 Chandlers Quay Maldon CM9 4LF United Kingdom

Общая формула CBL-DERM-15-013

	CBL-DERM-15-013
Ингредиент	Кожа вокруг глаз
SPC (масса сухого вещества)	6,870 г
Полисорбат 80	0,714 г
Бензиловый спирт	0,525 г
Метил-4-гидроксibenзоат	0,250 г
Этил-4-гидроксibenзоат	0,250 г
Бутилгидроксианизол	0,020 г
Линалоол	0,100 г
Метабисульфит натрия	0,050 г
ЭДТА динатрия	0,100 г
Гидрофосфат динатрия 12H ₂ O	0,530 г
Моногидрат лимонной кислоты	0,128 г
Глицерин	3,000 г
Этанол	3,479 г
Гидроксид натрия	0,160 г
Carbopol 974P NF	0,750 г
Вода	82,716 г
Целевой агент, в непрерывной фазе	
Кофеин	0,050 г
Токоферол	0,200 г
Агенты, представляющие интерес, – прикрепленные к Tethersome	
Пальмитоилтрипептид-1	0,006 г
Пальмитоилтетрапептид-7	0,006 г
Пальмитоиласкорбат	0,096 г

Подробная информация о составе CBL-DERM-15-013

Органическая фаза – промежуточный агент 1600ppm PAA	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
Фосфатидилхолин сои (SPC)	4,12200
Этанол	1,99660
Бутилгидроксианизол (BHA)	0,01200
Метил-4-гидроксibenзоат	0,15000
Этил-4-гидроксibenзоат	0,15000
Бензиловый спирт	0,31500
Полисорбат 80	0,40800
Пальмитоиласкорбиновая кислота	0,09600
+/-альфа-токоферол	0,20000
Линалоол	0,06000
Органическая фаза, всего	7,50960
Водная фаза – промежуточный агент с 1600ppm PAA	
Метабисульфит натрия	0,03000
Моногидрат лимонной кислоты	0,04320
ЭДТА динатрия	0,06000
Додекагидрат гидроортофосфата динатрия	0,17280
Кофеин	0,05000
Вода	27,13420
Водная фаза, всего	27,49020
Промежуточный агент Tethersome с PAA, всего	34,99980
Органическая фаза – промежуточный агент 300ppm тетрапептида	
Фосфатидилхолин сои (SPC)	1,37400
Этанол	0,74120
Бутилгидроксианизол (BHA)	0,00400
Метил-4-гидроксibenзоат	0,05000
Этил-4-гидроксibenзоат	0,05000
Бензиловый спирт	0,10500
Полисорбат 80	0,15300
Пальмитоилпептид	0,00600
Линалоол	0,02000
Органическая фаза, всего	2,50320
Водная фаза – промежуточный агент 300ppm тетрапептида	
Метабисульфит натрия	0,01000
Моногидрат лимонной кислоты	0,01440
ЭДТА динатрия	0,02000

Додекагидрат гидроортофосфата динатрия	0,05760
Вода	9,06140
Водная фаза, всего	9,16340
Промежуточный агент Tethersome с тетрапептидом, всего	11,66660
Органическая фаза – промежуточный агент 300ppm трипептида	
Фосфатидилхолин сои (SPC)	1,37400
Этанол	0,74120
Бутилгидроксианизол (BHA)	0,00400
Метил-4-гидроксибензоат	0,05000
Этил-4-гидроксибензоат	0,05000
Бензиловый спирт	0,10500
Полисорбат 80	0,15300
Пальмитоилпептид	0,00600
Линалоол	0,02000
Органическая фаза, всего	2,50320
Водная фаза – промежуточный агент 300ppm трипептида	
Метабисульфит натрия	0,01000
Моногидрат лимонной кислоты	0,01440
ЭДТА динатрия	0,02000
Додекагидрат гидроортофосфата динатрия	0,05760
Вода	9,06140
Водная фаза, всего	9,16340
Промежуточный агент Tethersome с трипептидом, всего	11,66660
Общее количество промежуточных агентов Tethersome	58,33300
Фаза геля – конечный продукт	
Гидроксид натрия	0,16000
Carbopol 974P NF	0,75000
Глицерин	3,00000
Моногидрат лимонной кислоты	0,05600
Додекагидрат гидроортофосфата динатрия	0,24200
Вода	37,45900
Фаза геля, всего	41,66700
Всего	100,00000

Результаты

Внутригрупповой анализ ($p < 0,05$) для клинической оценки состояния кожи вокруг глаз показывает на статистически значимое уменьшение глубоких морщин (15,69%), мелких морщин (31,22%), гусиных лапок (21,47%), отечности (38,07%), темных кругов (26,01%) и мешков под глазами (38,94%) через 4 недели использования продукта.

Продукт давал статистически эффективные результаты в 4-недельном исследовании по большинству показателей согласно рекламному руководству Clearcast. Продукт был предпочтительным или эффективным по большинству показателей.

После использования продукта 96,08% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что продукт снижал отечность или отеки вокруг глаз.

После использования продукта 96,08% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что кожа ощущалась и выглядела менее тонкой.

После использования продукта 93,14% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что их кожа ощущалась более эластичной.

После использования продукта 96,08% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что продукт снижал отеки и отечность под нижними веками (мешки под глазами).

После использования продукта 90,20% пользователей были согласны или полностью согласны с

тем, что продукт подтягивал обвисшую кожу (уменьшал дряблость и обвисание кожи).

После использования продукта 92,16% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что продукт уменьшал темные круги под глазами.

После использования продукта 95,10% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что их кожа выглядела и ощущалась более упругой.

После использования продукта 90,20% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что происходило уменьшение мелких морщин (включая гусиные лапки) вокруг глаз.

После использования продукта 87,25% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что происходило уменьшение глубоких морщин (включая гусиные лапки) вокруг глаз.

После использования продукта 93,14% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что тон их кожи стал более ровным.

После использования продукта 90,20% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что контур глаз стал выглядеть и ощущаться более четким.

После использования продукта 90,20% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что контур глаз стал выглядеть более ровным/подтянутым.

После использования продукта 96,08% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что глаза выглядели отдохнувшими/менее уставшими.

После использования продукта 97,06% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что кожа глаз стала более увлажненной.

После использования продукта 95,10% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что кожа стала выглядеть более гладкой.

После использования продукта 99,02% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что продукт был мягким и легко переносился.

После использования продукта 75,49% пользователей утверждали, что они купили бы этот продукт вместо своего используемого обычно продукта.

После использования продукта 86,27% пользователей утверждали, что они рекомендовали бы этот продукт другу/подруге.

После использования продукта 46,08% пользователей утверждали, что они стали выглядеть по меньшей мере на 5 лет моложе.

Пример 6. Исследование применения исследуемого изделия, содержащего токоферол и тридецилсалицилат, здоровыми добровольцами для оценки улучшения тона кожи.

В настоящем исследовании изучали эффективность состава, содержащего рацемическую смесь альфа-токоферола в непрерывной фазе и два типа коллоидных частиц: 1) Tethersome, к которым прикреплен тридецилсалицилат, и 2) Tethersome, к которым прикреплены пальмитоиласкорбат и токофериллинолеат.

Способы
Общий протокол

<u>Дизайн исследования:</u>	<u>Простое слепое</u>
<u>Исследуемое изделие:</u>	<u>Сыворотка для улучшения тона кожи CBL-DERM-15-014</u>
<u>Продолжительность лечения:</u>	<u>4 недели</u>
<u>Число субъектов:</u>	<u>110</u>
<u>Тип субъектов:</u>	Здоровые мужчины (20%) и женщины (80%) возрастом от 20 до 70 лет (с равными пропорциями возрастных групп с интервалом 10 лет; 20-летние, 30-летние, 40-летние, 50-летние, 60-летние, 70-летние), разных национальностей с различными типами кожи. Субъекты страдали от одного выраженного или двух из следующих шести состояний: пятна мелазмы или хлоазмы, неровный тон кожи, возрастные пятна, веснушки или «печеночные» пятна, лентиго, постлевопалительная избыточная пигментация или избыточная пигментация вокруг глаз (темные круги).
<u>Наблюдения:</u>	Субъектов просили наносить продукт в соответствии с инструкциями по применению. Их просили заполнить опросник по самовосприятию (SPQ) по завершении недели 3 и 6.
<u>Способ лечения:</u>	Субъектам выдавали образцы исследуемого изделия и указания по применению в соответствии со стандартным режимом использования.
<u>Центр исследования</u>	Princeton Consumer Research Harbour House 23 Chandlers Quay Maldon CM9 4LF United Kingdom

Общая формула CBL-DERM-15-014

	CBL-DERM- 15-014
--	-----------------------------

Ингредиент	Неровный тон кожи
SPC (масса сухого вещества)	6,870 г
Полисорбат 80	0,850 г
Бензиловый спирт	0,525 г
Метил-4-гидроксибензоат	0,250 г
Этил-4-гидроксибензоат	0,250 г
Бутилгидроксианизол	0,020 г
Линалоол	0,100 г
Метабисульфит натрия	0,050 г
ЭДТА динатрия	0,100 г
Гидрофосфат динатрия 12H ₂ O	0,530 г
Моногидрат лимонной кислоты	0,128 г
Глицерин	3,000 г
Этанол	3,255 г
Гидроксид натрия	0,160 г
Carbopol 974P NF	0,750 г
Вода	82,766 г
Целевой агент, в непрерывной фазе	
Токоферол	0,100 г
Агенты, представляющий интерес, – прикрепленные к Tethersome	
Пальмитоиласкорбат	0,096 г
Токофериллинолеат	0,100 г
Тридецилсалицилат	0,100 г
pH*	5.5

*Конечный pH указан примерно; требуется подтверждение

**Источником SPC (сухое вещество) при неровном тоне кожи является липоид фосфолипон 90 К (P90K). Количество P90K и этанола, которое необходимо добавлять, вычисляют соответствующим образом

Подробная информация о составе CBL-DERM-15-014

Органическая фаза– промежуточный агент с тридецилсалицилатом	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
Фосфатидилхолин сои (SPC)	3,43500
Этанол	1,67550
Бутилгидроксианизол (BHA)	0,01000
Метил-4-гидроксибензоат	0,12500
Этил-4-гидроксибензоат	0,12500
Бензиловый спирт	0,26250

Полисорбат 80	0,42500
Тридецилсалицилат	0,10000
+/-альфа-токоферол	0,05000
Линалоол	0,05000
Органическая фаза, всего	6,25800
Водная фаза – промежуточный агент с тридецилсалицилатом	
Моногидрат лимонной кислоты	0,03600
ЭДТА динатрия	0,05000
Метабисульфит натрия	0,02500
Додекагидрат гидроортофосфата динатрия	0,14400
Вода	22,65350
Водная фаза, всего	22,90850
Промежуточный агент Tethersome с тридецилсалицилатом, всего	29,16650
Органическая фаза – промежуточный агент с РАА/токофериллинолеатом	
Фосфатидилхолин сои (SPC)	3,43500
Этанол	1,57950
Бутилгидроксианизол (ВНА)	0,01000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Этил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Бензиловый спирт	0,26250
Полисорбат 80	0,42500
Пальмитоиласкорбиновая кислота	0,09600
Токофериллинолеат	0,10000
+/-альфа-токоферол	0,05000
Линалоол	0,05000
Органическая фаза, всего	6,25800
Водная фаза – промежуточный агент с РАА/токофериллинолеатом	
Моногидрат лимонной кислоты	0,03600
ЭДТА динатрия	0,05000
Метабисульфит натрия	0,02500
Додекагидрат гидроортофосфата динатрия	0,14400
Вода	22,65350
Водная фаза, всего	22,90850
Промежуточный агент Tethersome с РАА/токофериллинолеатом, всего	29,16650
Общее количество промежуточных агентов Tethersome	58,33300
Фаза геля – конечный продукт	
Гидроксид натрия	0,16000
Carbopol 974P NF	0,75000
Глицерин	3,00000
Моногидрат лимонной кислоты	0,05600
Додекагидрат гидроортофосфата динатрия	0,24200
Вода	37,45900
Фаза геля, всего	41,66700
Всего	100,00000

Результаты

Продукт продемонстрировал статистически эффективные результаты в 6-недельном исследовании по большинству показателей согласно рекламному руководству Clearcast. Продукт был предпочтительным или эффективным по большинству показателей

После использования продукта 100% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что продукт уменьшал мелкие и глубокие морщины.

После использования продукта 100% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что их кожа стала выглядеть значительно более гладкой.

После использования продукта 100% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что их кожа стала ощущаться значительно более здоровой.

После использования продукта 96,36% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что их кожа стала ощущаться более эластичной.

После использования продукта 99,09% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что их лицо стало выглядеть более молодым.

После использования продукта 99,09% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что цвет их лица заметно улучшился.

После использования продукта 100% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что цвет их лица стал заметно более ярким.

После использования продукта 100% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что их лицо стало выглядеть значительно более здоровым.

После использования продукта 98,18% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что тон кожи стал выглядеть значительно более ровным.

После использования продукта 96,36% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что количество участков избыточной пигментации/пигментных пятен значительно уменьшилось.

После использования продукта 97,27% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что размер участков избыточной пигментации/пигментных пятен значительно уменьшился.

После использования продукта 99,09% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что участки избыточной пигментации/пигментные пятна стали значительно более светлыми.

После использования продукта 20,00% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что участки избыточной пигментации/пигментные пятна полностью исчезли.

После использования продукта 100% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что темные круги вокруг глаз стали значительно более светлыми.

После использования продукта 95,45% пользователей были согласны или полностью согласны с тем, что это было наиболее эффективное средство от избыточной пигментации, которое они когда-либо использовали.

После использования продукта 92,73% пользователей утверждали, что они купили бы этот продукт вместо используемого обычно продукта.

После использования продукта 100% пользователей утверждали, что они рекомендовали бы этот продукт другу/подруге.

Что касается оформления упаковки/рекламных обещаний, то любые результаты с максимальными индексами 3 и 4 более 80% являются крайне благоприятными.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, связанного с кожей пациента, где заболевание или нарушение представляет собой угревую сыпь или дерматит, при этом композиция содержит коллоидную дисперсию и целевой агент (ЦА), где указанная коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество, при этом указанный ЦА не связан с деформируемыми коллоидными частицами, причем указанный ЦА представляет собой биологически активный агент;

при этом указанный ЦА содержит хлоргексидин или его соль; и

при этом композиция также содержит цинк, прикрепленный к деформируемым коллоидным частицам.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанные деформируемые коллоидные частицы дополнительно содержат фосфолипид.

3. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанный ЦА содержит хлоргексидина диглюконат.

4. Композиция по п.3, содержащая агрегаты или мицеллы хлоргексидина или его соли, пустые деформируемые коллоидные частицы и деформируемые коллоидные частицы, к которым прикреплен стеарат цинка.

5. Способ получения композиции по любому из пп.1-4, включающий:

а) первую стадию получения, на которой получают коллоидную дисперсию из органической фазы, содержащей растворимые в спирте компоненты, и водной фазы, состоящей из растворимых в воде компонентов; и

б) вторую стадию получения, на которой указанную начальную дисперсию смешивают с загустителем с получением геля с желаемой плотностью;

при этом могут быть введены коллоидные дисперсии более чем одного вида, в результате чего ко-

нечная композиция содержит более одного вида коллоидных частиц, при этом предпочтительно ЦА добавляются во время указанной второй стадии получения.

6. Применение композиции по любому из пп.1-4 для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, связанного с кожей пациента.

7. Способ лечения или предупреждения одного или более состояний, выбранных из группы, состоящей из угревой сыпи или дерматита, включающий местное нанесение композиции по любому из пп.1-4 на кожу пациента, нуждающегося в этом.

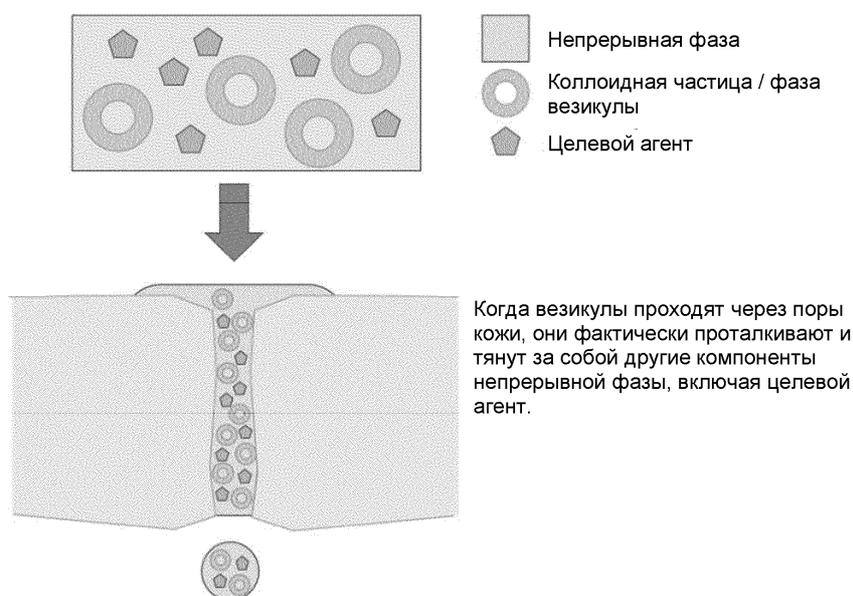
8. Применение композиции по любому из пп.1-4 для ухода за кожей и/или в косметике.

9. Способ косметического улучшения внешнего вида субъекта, включающий местное нанесение композиции по любому из пп.1-4 на кожу субъекта.

10. Способ доставки ЦА на кожу или через кожу пациента, включающий местное нанесение на кожу пациента композиции по любому из пп.1-4 в количестве, достаточном для прохождения через кожу для доставки ЦА.

11. Набор, содержащий контейнер, содержащий композицию по любому из пп.1-4 и инструкции по введению композиции пациенту, нуждающемуся в этом, при этом композиция находится в одной ячейке указанного контейнера.

12. Устройство для чрескожного высвобождения лекарственного средства, содержащее слой подложки и слой, содержащий композицию по любому из пп.1-4.

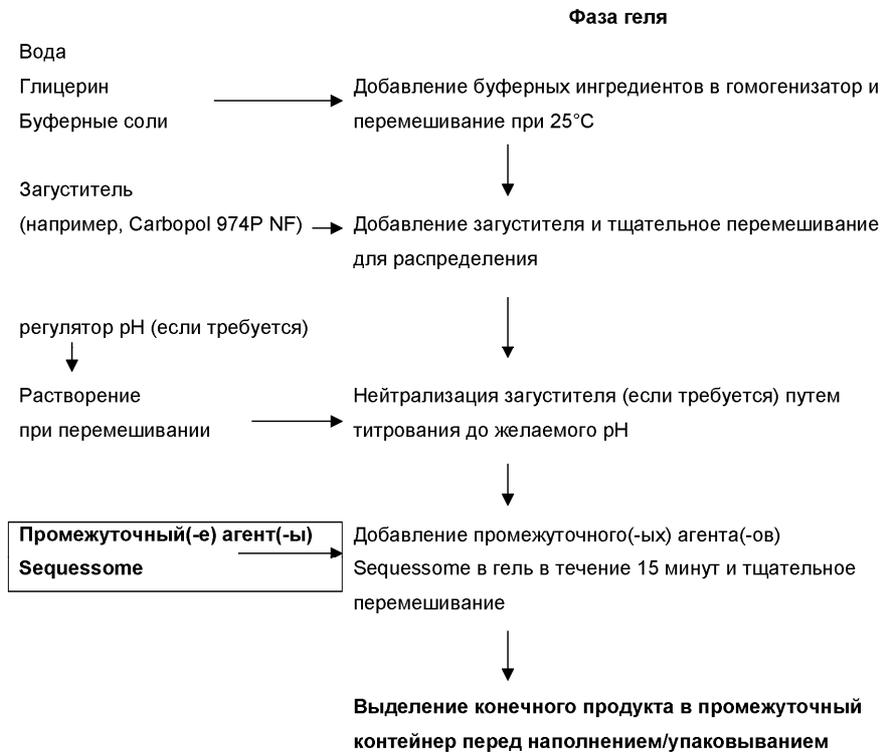


Фиг. 1

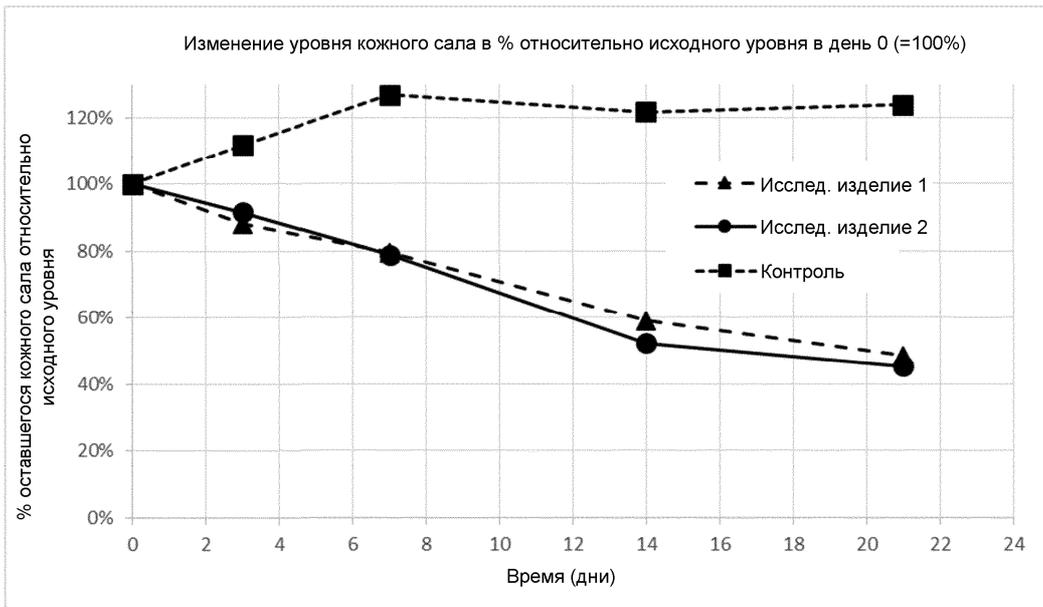
Первичный способ получения:



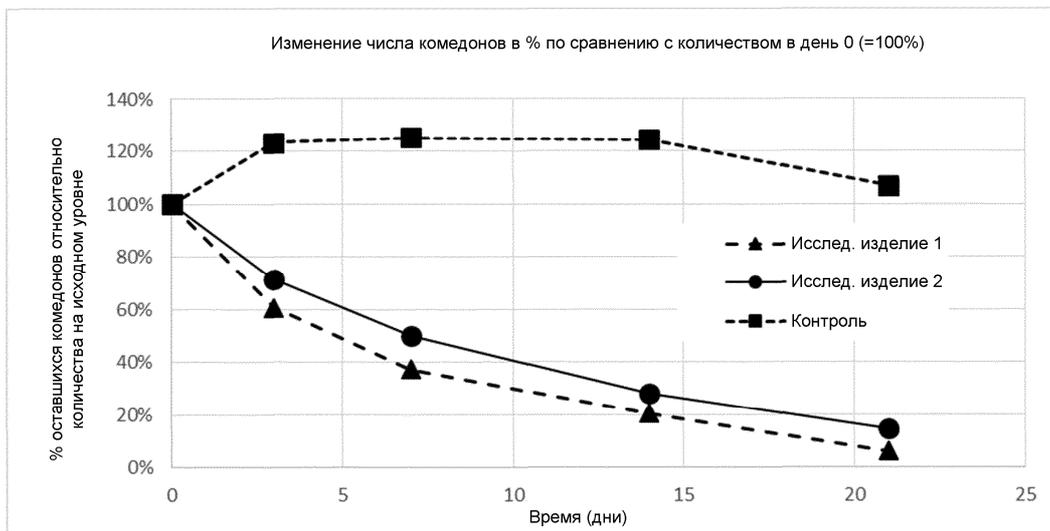
Вторичный способ
получения:



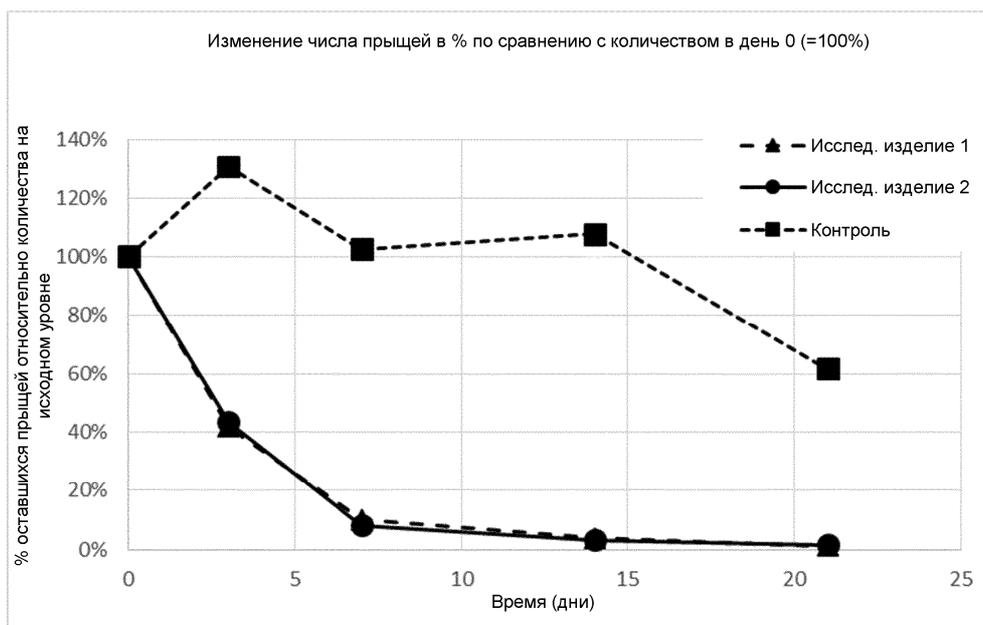
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

