

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038613**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|--|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.23 | (51) Int. Cl. <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
<i>A61K 9/10</i> (2006.01)
<i>A61K 9/127</i> (2006.01)
<i>A61K 47/24</i> (2006.01)
<i>A61K 47/26</i> (2006.01)
<i>A61K 31/155</i> (2006.01)
<i>A61P 17/00</i> (2006.01)
<i>A61K 8/43</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
201890119 | |
| (22) Дата подачи заявки
2016.06.30 | |

(54) **СМЕШАННЫЕ СОСТАВЫ**

- | | |
|--|-------------------|
| (31) 1511469.7; 1511478.8 | (56) US-A-5614215 |
| (32) 2015.06.30 | WO-A1-9936053 |
| (33) GB | WO-A2-2008039989 |
| (43) 2018.07.31 | WO-A1-2013171132 |
| (86) PCT/EP2016/065415 | WO-A1-9922703 |
| (87) WO 2017/001617 2017.01.05 | WO-A1-0045774 |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕКВЕССОМ ТЕКНОЛОДЖИ
ХОЛДИНГС ЛИМИТЕД (МТ) | WO-A1-2015014965 |
| (72) Изобретатель:
Генри Уильям, Гаррэвэй Ричард
Вольф (GB) | |
| (74) Представитель:
Нилова М.И. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к составу, содержащему смеси составов (или коллоидных дисперсий), и к его местному применению. Состав содержит по меньшей мере два различных типа коллоидных дисперсий, содержащих деформируемые коллоидные частицы, где указанные деформируемые коллоидные частицы содержат неионное поверхностно-активное вещество и/или фосфолипид. Деформируемые коллоидные частицы согласно настоящему изобретению могут содержать или не содержать целевой агент (ЦА)ЦА. Состав может содержать ЦА, не связанный с деформируемыми коллоидными частицами. В настоящем изобретении также предложены наборы, содержащие состав согласно настоящему изобретению, и применение состава в медицине, для ухода за кожей и в косметике.

B1

038613

**038613
B1**

Настоящее изобретение относится к составу, содержащему смеси составов (или коллоидные дисперсии), и к его местному применению. Состав содержит по меньшей мере два различных типа коллоидных дисперсий, содержащих деформируемые коллоидные частицы, где деформируемые коллоидные частицы содержат неионное поверхностно-активное вещество и/или фосфолипид. Деформируемые коллоидные частицы согласно настоящему изобретению могут содержать целевой агент (англ. agent of interest, ЦА), или могут не содержать ЦА. Состав может содержать ЦА, который не связан с деформируемыми коллоидными частицами. В настоящем изобретении также предложены наборы, содержащие состав согласно настоящему изобретению, и применение состава в медицине, для ухода за кожей и в косметике.

Примеры коллоидных дисперсий, содержащих коллоидные частицы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и фосфолипид, где коллоидные дисперсии не содержат какие-либо фармацевтически активные ЦА, известны из публикации WO 2010/140061, в которой описано применение не содержащих лекарственное средство ("пустых") везикул для лечения боли в глубоких тканях, связанной с остеоартритом.

Дополнительные примеры коллоидных дисперсий, содержащих коллоидные частицы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и фосфолипид, содержащих ЦА, известны из публикации WO 2015/014965. В WO 2015/014965 описано применение указанных везикул для местного введения терапевтического, метаболического или структурного ЦА, который "прикреплен" к липидному и/или поверхностно-активному компоненту везикул, и, таким образом, основная часть ЦА находится снаружи везикул.

Ни в одном из указанных документов не описан и не упоминается состав, содержащий комбинации или смеси различных типов коллоидных дисперсий, и кроме того, в них не описан и не упоминается состав, содержащий ЦА, не связанный с коллоидными частицами коллоидных дисперсий.

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.

Коллоидные дисперсии, содержащие коллоидные частицы, использовали ранее для лечения кожных состояний или в качестве косметического средства для улучшения внешнего вида кожи. Указанные коллоидные дисперсии также применяли для введения ЦА в организм для тех же целей. В некоторых случаях, как описано, например, 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, как предполагается, под действием гидрофильных сил. В других случаях, как описано, например, в WO 2011/022707, не содержащее лекарственное средство везикулы используют для лечения атопической экземы, дисгидротической экземы на руках, бляшечного псориаза, себорейной экземы и вульгарных угрей. В WO 2015/014965 примеры коллоидных дисперсий, содержащих ЦА, применяют для различных целей. Например, везикулы, 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.

Тем не менее, указанные не содержащее лекарственное средство (т.е. не содержащие ЦА) коллоидные дисперсии и коллоидные дисперсии, содержащие ЦА, применяют по отдельности. Таким образом, если потребитель нуждается в действии нескольких составов, например, если необходимо сократить количество бактерий, вызывающих угревую сыпь, а также снизить выработку кожного сала, сначала может потребоваться нанесение коллоидной дисперсии, содержащей цинк, для уничтожения бактерий, ее высыхание и последующее нанесение не содержащей лекарственное средство коллоидной дисперсии для удаления избытка кожного сала. Это вызывает ряд затруднений для потребителя. Например, если активный агент наносят непосредственно на кожу и затем наносят коллоидную дисперсию, контролирование дозы при введении активного агента является незначительным или отсутствует. На кожу наносится неопределенное количество активного агента и затем неопределенное количество коллоидной дисперсии. Потребитель не может точно знать, какое количество активного агента доставляется через кожу. Кроме того, нанесение активного агента непосредственно на кожу означает, что его наносят в высокой концентрации, что увеличивает вероятность возникновения нежелательных реакций на коже. Кроме того, если два ЦА наносят в отсутствие коллоидных дисперсий, они могут вступать в реакцию друг с другом, таким образом, потребитель не может точно знать, какую комбинацию исходных продуктов и продуктов взаимодействия он получает. Важно отметить, что необходимость отдельного нанесения двух или более коллоидных дисперсий отнимает у потребителя много времени, так как высыхание каждой коллоидной дисперсии может занимать до 10 мин.

В настоящем изобретении устраняют указанные проблемы путем объединения различных коллоидных дисперсий в одном удобном для нанесения составе, где взаимодействие отдельных ЦА не происходит. Коллоидная природа указанных смешанных дисперсий обеспечивает раздельное существование каждой дисперсии в стабильном виде перед нанесением на кожу. Таким образом, коллоидные дисперсии могут иметь раздельные функции, и их можно вводить совместно в одном составе за одну простую опе-

рацию нанесения. Это позволяет потребителю сэкономить время, обеспечивает более точное дозирование (отношение ЦА к коллоидным частицам в пересчете на граммы является постоянным) и снижает нежелательные реакции на коже.

Соответственно в первом аспекте в настоящего изобретения предложен состав, содержащий первую коллоидную дисперсию и вторую коллоидную дисперсию, где каждая коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активный агент и, необязательно, фосфолипид, и одна или более деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии содержат первый целевой агент (ЦА).

Под "одним или более" понимают от примерно 1 до примерно 5%, от примерно 5 до примерно 10%, от примерно 10 до примерно 20%, от примерно 20 до примерно 40%, от примерно 40 до примерно 60%, от примерно 60 до примерно 80%, от примерно 80 до примерно 85%, от примерно 85 до примерно 90%, от примерно 90 до примерно 92%, до примерно 94%, до примерно 96%, до примерно 97%, до примерно 98%, до примерно 99% или до примерно 100% или от примерно 98 до примерно 100%.

Если коллоидные дисперсии содержат по меньшей мере одну или более деформируемых коллоидных частиц, содержащих ЦА, то не все деформируемые коллоидные частицы могут содержать ЦА. ЦА добавляют при получении коллоидных дисперсий, и он может прикрепляться к некоторым деформируемым коллоидным частицам, но не к другим. Например, количество добавляемого ЦА может быть недостаточным для того, чтобы ЦА прикреплялся к каждой коллоидной частице.

Одна или более деформируемых коллоидных частиц во второй коллоидной дисперсии также могут содержать ЦА, в этом случае ЦА в первой коллоидной дисперсии и ЦА во второй коллоидной дисперсии являются различными.

Одна или более деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии и/или одна или более деформируемых коллоидных частиц во второй коллоидной дисперсии содержат один или более дополнительных ЦА, где каждый ЦА является различным.

Состав может содержать одну или более дополнительных коллоидных дисперсий, содержащих деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество и, необязательно, фосфолипид, при этом одна или более частиц в каждой дисперсии могут содержать дополнительный ЦА, первый ЦА, второй ЦА и каждый дополнительный ЦА являются различными. Состав может включать дополнительные коллоидные дисперсии, содержащие деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество и/или фосфолипид без ЦА.

Деформируемые коллоидные частицы в одной коллоидной дисперсии могут содержать более одного типа ЦА. Например, деформируемые коллоидные частицы в первой коллоидной дисперсии могут содержать первый ЦА и второй ЦА, где первый ЦА и второй ЦА являются различными. Деформируемые коллоидные частицы в одной коллоидной дисперсии могут содержать два, три, четыре, пять или более различных типов ЦА. Все различные типы ЦА могут быть прикреплены (присоединены или связаны) к коллоидной частице в дисперсии в различных комбинациях.

Состав может содержать две или более коллоидных дисперсии, содержащих коллоидные частицы, где коллоидные частицы в каждой дисперсии содержат одинаковое количество или различные количества различных типов ЦА. Например, состав может содержать первую коллоидную дисперсию, содержащую коллоидные частицы, к которым присоединены (связаны или прикреплены) два различных типа ЦА, и вторую коллоидную дисперсию, содержащую коллоидные частицы, к которым также присоединены два различных типа ЦА.

В качестве альтернативы состав может содержать первую коллоидную дисперсию, содержащую коллоидные частицы, к которым присоединены два различных типа ЦА, и вторую коллоидную дисперсию, содержащую коллоидные частицы, к которым присоединены три различных типа ЦА. Состав может содержать две или более коллоидных дисперсии, содержащих коллоидные частицы, к которым не прикреплены какие-либо ЦА или к которым прикреплены один, два, три, четыре, пять или более различных типов ЦА.

Коллоидные дисперсии также известны как "промежуточные агенты Sequessome™, Transfersome™ или Tethersome".

Деформируемые коллоидные частицы согласно настоящему изобретению могут представлять собой везикулы. ЦА может быть включен в мембрану везикулы. ЦА может быть связан с компонентом мембраны везикулы. Более конкретно, ЦА может быть связан с поверхностно-активным компонентом мембраны везикулы или с липидным компонентом мембраны везикулы. ЦА могут быть связаны и с поверхностно-активным компонентом, и с липидным компонентом мембраны везикулы. Связь может представлять собой ковалентную связь.

ЦА может быть связан с компонентом частицы таким образом, что по меньшей мере часть ЦА находится на внешней поверхности частицы вне мембраны частицы. Предпочтительно компонент, с которым связан ЦА, представляет собой липидный и/или поверхностно-активный компонент. По меньшей мере часть означает, что по меньшей мере 5, 10 или 20%, обычно 40% или более 50% каждой молекулы ЦА (если рассматривать размер или объем молекулы) находится снаружи мембраны частицы. Предпочтительно основная часть ЦА, более предпочтительно вся молекула ЦА находится снаружи частицы. ЦА

может быть ковалентно связан с компонентом таким образом, что он полностью находится на внешней поверхности частицы.

Расположение ЦА "снаружи частицы" означает, что указанные ЦА "обращены наружу".

В одном способе получения частиц, в котором поверхностно-активный или липидный компонент, который связан или иным образом присоединен к ЦА, смешивают с немодифицированными компонентами, ориентацию модифицированной молекулы невозможно контролировать. Таким образом, примерно 50% молекул, к которым присоединен ЦА, находятся в "неправильной" ориентации, это означает, что часть ЦА находится внутри полости частицы.

В другом способе получения частиц, в котором поверхностно-активный или липидный компонент, который связан или иным образом присоединен к ЦА, смешивают с уже полученными частицами, поверхностно-активный или липидный компонент, присоединенный к ЦА, предпочтительно объединяются с существующей частицей таким образом, что ЦА, как правило, остается снаружи частицы. Таким образом, примерно от 0 до 10% молекул, к которым присоединен ЦА, имеют "неправильную" ориентацию, это означает, что если в полости частицы присутствует ЦА, его содержание невелико. В модифицированных молекулах, которые имеют "правильную" ориентацию, в которой ЦА находится снаружи частицы, по меньшей мере 50% молекулы ЦА, как таковой, если рассматривать физический размер/объем, находятся снаружи мембраны везикулы. Способ получения может снижать долю ЦА, расположенных снаружи частицы, т.е. внешняя концентрация ЦА может составлять от 1 до 10% (включая 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9%), от 10 до 50%, от 15 до 45%, от 20 до 40% или от 25 до 30% (мас./об.) от общего количества ЦА в составе. Под внешней концентрацией понимают концентрацию ЦА, которые доступны для высвобождения и/или проявляют терапевтическую активность после прохождения частиц через кожу.

Частица в составе может содержать один ЦА или совокупность ЦА, связанных с ее внешней поверхностью. Если связана совокупность ЦА, то ЦА могут быть одинаковыми, т.е. гомогенными, или ЦА могут быть различными, т.е. гетерогенными.

ЦА, который необходимо связывать, может быть присоединен посредством ковалентных или иных связей непосредственно с фосфолипидным или поверхностно-активным компонентом частицы или с липидным компонентом частицы. Применение линкерной или мостиковой группы, которая присоединена посредством ковалентных или иных связей к жирной кислоте, поверхностно-активному или липидному компоненту и к ЦА, может быть предпочтительным. В одном из примеров, если необходимо вводить неорганический ЦА (например, металл, соль металла или оксид металла), то сначала можно получать конъюгат дополнительного линкера, например, агента, образующего хелат с металлом (такого как ЭДТА), стеариновой кислоты или пальмитиновой кислоты с компонентом частицы. В другом примере может быть желательным применение более длинной молекулы, например, полимера (такого как полиэтиленгликоль; ПЭГ), для увеличения эффективности процесса связывания и/или эффективности связанного ЦА. Указанные линкеры/длинные мостиковые молекулы могут быть особенно эффективными, если требуется удерживать ЦА на расстоянии от частиц для предотвращения от непосредственного взаимодействия с мембраной. Это может происходить, если ЦА является сильно липофильным.

ЦА может быть связан (или присоединен или прикреплен) с поверхностно-активным компонентом коллоидной частицы. Связывание с поверхностно-активным агентом может происходить непосредственно на поверхности поверхностно-активного агента за счет сложноэфирной связи, если молекула содержит гидроксильную группу. Альтернативным способом связывания является замещение атома или функциональной группы в поверхностно-активном агенте (например, в случае Tween, полимерного полиэтиленгликоля) на ЦА. В третьем способе проводят прямое связывание с жирной кислотой необязательно посредством сложноэфирной связи. Если ЦА представляет собой неорганическую молекулу, то сначала можно получать конъюгат дополнительной линкерной молекулы с компонентом везикулы, например конъюгат с агентом, образующим хелат с металлом, таким как ЭДТА, в случае применения соли металла. Если ЦА необходимо удерживать на некотором расстоянии от везикулы для максимального увеличения его эффективности (например, для воздействия на активный участок дополнительного ингредиента, представляющего собой фермент), то линкерная молекула, например, полимерная цепь (например, полиэтиленгликоль), может быть связана с компонентом коллоидной частицы и с ЦА.

ЦА может быть присоединен (связан или прикреплен) к липидному компоненту коллоидной частицы. Связывание с липидом может обеспечиваться через любую из гидроксильных групп глицерина посредством сложноэфирной связи, например, за счет отщепления жирной кислоты и ее замены на ЦА. В качестве альтернативы способ присоединения может включать замену фосфатидильного фрагмента, таким образом, конечная молекула содержит две цепи жирных кислот совместно с прикрепленным ЦА. Модифицированный липид встраивается в алифатическую область как обычно, и за счет свободного вращения относительно глицериновой матрицы прикрепленный ЦА может быть расположен снаружи везикулы. Амидную связь можно применять в качестве более стабильной альтернативы, если ЦА должен быть прикреплен к деформируемой коллоидной частице в течение продолжительного периода времени. Это может быть потребоваться, например, если целью ЦА является глубокая ткань, такая как ретикулярный слой дермы, а не верхние слои кожи (например, эпидермис). Комбинацию менее стабильных и более стабильных связей (например, сложноэфирных и амидных соответственно) можно применять в целях

обеспечения поэтапного высвобождения ЦА.

Способ образования связей с любым компонентом может включать образование гидролизуемых или негидролизуемых связей. Если существует потребность в том, чтобы ЦА высвобождался сразу после попадания внутрь кожи или под кожу, то указанная связь должна быть гидролизуемой. Если существует потребность в том, чтобы связанный ЦА оставался прикрепленным к везикуле после попадания внутрь кожи или под кожу, то связь должна быть негидролизуемой.

ЦА может быть ковалентно связан или конъюгирован с компонентом мембраны; связь может быть гидрофильной, или гидрофобной, или гидростатической; связь может представлять собой водородную связь или ионную связь.

Термины "связывание", "присоединение" и "прикрепление", которые используют в настоящем описании взаимозаменяемо, включают все связи, отмеченные выше.

ЦА может быть выбран из группы, состоящей из элемента, пептида, белка, питательного микроэлемента, иона, неорганической соли, небольшой молекулы, аминокислоты, углевода, липида, макромолекулы или макроорганической 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, D или E), диоксид титана, цинк, оксид цинка, стеарат цинка, меланин или аналог меланина. ЦА может представлять собой пептид или синтетическое органическое химическое вещество, такое как противовоспалительное лекарственное средство, такое как НПВП.

Первый ЦА, второй ЦА и/или каждый дополнительный ЦА могут быть выбраны из группы, состоящей из цинка, аскорбата (витамин С), витамина D, токоферола (витамин E), тетрапептида, трипептида, салициловой кислоты или ментола. В частности, ЦА может быть выбран из группы, состоящей из стеарата цинка, пальмитоиласкорбата (или пальмитоиласкорбиновой кислоты (РАА)), пальмитоилтрипептида, пальмитоилтетрапептида, салициловой кислоты или ментола. Более конкретно, ЦА может быть выбран из группы, состоящей из стеарата цинка, пальмитоиласкорбата, пальмитоилтрипептида-1, пальмитоилтетрапептида-7, токофероллинолеата, салициловой кислоты или ментола. Салициловая кислота может представлять собой миристилсалицилат или тридецилсалицилат.

Пептиды, такие как тетрапептид-7 или трипептид-1, могут быть связаны с жирной кислотой или поверхностно-активным компонентом мембраны везикулы. Тетрапептид-7 можно быть эффективным при борьбе с воспалением и стимулировать восстановление кожи за счет выработки коллагена. Это означает, что он особенно подходит для ухода за кожей и для омолаживающих продуктов. Трипептид-1 имеет схожее действие. Эффективная доставка через внешний слой кожи может обеспечивать усиленное действие при пониженном уровне/концентрации, что тем самым минимизирует возможные побочные эффекты, вызванные подавлением интерлейкинов.

Витамин С (водорастворимый аскорбат) является кофактором во многих ферментативных реакциях, включая несколько реакций синтеза коллагена. Указанные реакции важны при заживлении ран и для предотвращения капиллярного кровотечения. Таким образом, в настоящее изобретение включено образование ассоциатов аскорбата с компонентом везикулы для включения в состав препаратов для ухода за кожей и солнцезащитных препаратов для ослабления повреждения коллагена и для включения в состав продуктов для ухода за ранами.

Витамин E имеет важные антиокислительные свойства и может снижать признаки старения и вредного воздействия солнечных лучей. Линолеат представляет собой сложный эфир линолевой кислоты, омега-6-жирной кислоты, который обладает противовоспалительными и увлажняющими свойствами. В токофериллинолеате объединены свойства витамина E и линолеата, что позволяет снижать признаки старения и увлажнять кожу. Таким образом, можно получать ассоциаты витамина E или токофериллинолеата с компонентом везикулы для введения в состав омолаживающих продуктов и продуктов для восстановления кожи.

Витамин D можно включать в составы согласно настоящему изобретению путем образования ассоциатов с компонентом везикулы.

В коже млекопитающих витамин D₃ вырабатывается в результате воздействия УФ-излучения на его предшественник, 7-дегидрохолестерин, таким путем образуется примерно 90% витамина D в организме. Солнцезащитные вещества поглощают ультрафиолетовый свет и предупреждают его воздействие на кожу.

Если состав содержит витамин D₃ (это не означает, что состав также не содержит витамин С и/или E), то состав можно включать в солнцезащитный продукт, средство против загара, продукт для ухода после загара или другой продукт для ухода за кожей или косметический продукт для восполнения низкого уровня витамина D. Пониженный уровень витамина D может быть вызван условиями с низким освещением или использованием средств против загара, которые могут предотвращать выработку витамина D в организме.

Цинк представляет собой антиоксидант и противомикробное средство. Он является благоприятным для иммунной системы и способствует замедлению старения, ускорению заживления ран, уничтожению микроорганизмов и бактерий и понижает регуляцию выработки кожного сала в сальных железах. В на-

стоящее время его используют в разнообразных препаратах для местного нанесения на кожу, таких как солнцезащитные кремы для защиты от ожогов, и в шампунях от перхоти для уничтожения грибков, вызывающих перхоть. Его также применяют для лечения угревой сыпи. Согласно настоящему изобретению цинк прикрепляют к компонентам везикулы для введения в продукты по уходу за кожей, которые, например, можно наносить на покрасневшую сухую зудящую кожу, на покрасневшую раздраженную шелушащуюся кожу или на кожу, склонную к образованию угревой сыпи, для улучшения ее состояния.

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 активным 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 применять в виде миристилсалицилата или тридецилсалицилата.

Совокупность ЦА может быть связана с липидным или поверхностно-активным компонентом для размещения на внешней поверхности частицы, таким образом, после прохождения через кожу они сохраняются на поверхности частицы. Примеры включают антиоксиданты; витамины; неорганические соединения, такие как TiO_2 и ZnO ; молекулы порфирина для применения в фотодинамической терапии, или любые ЦА, указанные выше.

Очевидно, что другие ЦА могут быть прикреплены к деформируемым коллоидным частицам согласно настоящему изобретению для лечения разнообразных заболеваний.

Состав может содержать или не содержать какой-либо известный терапевтический агент, отличный от ЦА, связанного с частицами. Состав, содержащий ЦА, может содержать или не содержать какие-либо дополнительные ЦА. Дополнительный ЦА может быть ассоциирован или не ассоциирован с коллоидными частицами.

ЦА может представлять собой целевой агент, такой как косметическое средство, которое не обладает биологическим или фармакологическим действием, или может представлять собой биологически активный или фармацевтически активный агент.

Коллоидные дисперсии в составе содержат по меньшей мере две фазы; дисперсную фазу, содержащую суспендированные деформируемые коллоидные частицы, и непрерывную фазу, содержащую суспендирующую среду (или матрицу). Состав может содержать две, три, четыре или более диспергированных фаз. Диспергированные фазы могут содержать различные типы коллоидных частиц, такие как различные типы везикул, например *Sequessome*TM, *Transfersome*TM, *Tethersome*, мицеллы и липосомы. Состав может содержать одну или более диспергированных фаз, содержащих деформируемые коллоидные частицы, такие как *Sequessome*TM, *Transfersome*TM или *Tethersome*, и необязательно одну или более диспергированных фаз, содержащих недеформируемые коллоидные частицы, такие как мицеллы, и/или недеформируемые везикулы, такие как липосомы. Состав может содержать два или более типов деформируемых коллоидных частиц.

Как правило, термин "*Transfersome*TM" используют для описания деформируемой везикулы, содержащей фосфолипид и поверхностно-активный агент, ассоциированной с ЦА, в частности где ЦА удерживается внутри полости везикулы или находится в связанном состоянии внутри мембраны везикулы. Согласно настоящему описанию термин "*Sequessome*TM" используют в обычном значении для описания деформируемой везикулы, содержащей фосфолипид и поверхностно-активный агент. Если ЦА "прикреплен" к везикуле таким образом, что он удерживается снаружи от внешней поверхности мембраны, то везикула (или *Sequessome*TM) может быть названа "*Tethersome*".

ЦА может содержаться в непрерывной фазе. Предпочтительно указанная непрерывная фаза содержит нелипидную фазу, наиболее предпочтительно водную фазу.

В качестве альтернативы ЦА может присутствовать во второй диспергированной фазе (где первая диспергированная фаза содержит деформируемые коллоидные частицы). Например, ЦА может быть ассоциирован с недеформируемыми коллоидными частицами, такими как мицеллы, или с недеформируемыми везикулами, такими как липосомы.

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

Как отмечалось выше, состав согласно первому аспекту изобретения может содержать ЦА, который не ассоциирован с деформируемыми коллоидными частицами в составе.

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 находится 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 отличающейся 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 проходить через кожу без использования деформируемых коллоидных частиц.

Состав согласно настоящему изобретению является многофазным вследствие того, что как было указано выше, он 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 низким, чтобы их можно было наблюдать невооруженным глазом. Тем не менее, многофазная природа системы может быть продемонстрирована путем приложения узкого пучка света, луча Тиндаля, прохождение которого через раствор можно увидеть за счет рассеяния света на границе(-ах) фаз. Прохождение указанного пучка света через однофазный раствор увидеть невозможно.

Состав согласно настоящему изобретению может содержать более двух фаз. Например, состав может содержать две, три, четыре или более диспергированных фаз помимо непрерывной фазы. Две указанные диспергированные фазы могут содержать деформируемые коллоидные частицы, которые направляют ЦА через кожу. Третья 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.

Состав может содержать две или более коллоидных дисперсии.

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 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%, по меньшей мере примерно 99,0%, по меньшей мере примерно 99,5%, по меньшей мере примерно 99,9% или примерно 100% ЦА в составе находятся в отдельной фазе, отличной от деформируемых коллоидных частиц.

Состав 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, прикрепленную 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 состав 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.

При использовании в настоящем описании фраза "целевой агент" или "ЦА" включает, но не ограничивается ими, биологически активные или фармацевтически активные агенты. Биологически или фармацевтически активный агент определен в настоящем описании как агент, который обладает фармакологической, метаболической или иммунологической активностью. Указанные агенты могут включать нут-

рицевтические или фармацевтические средства. При необходимости ЦА предпочтительно должен быть одобрен регулирующим органом.

ЦА 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 ЦА, который не ассоциирован с деформируемыми коллоидными частицами, выбран из группы, включающей, но 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 или токоферол.

Если ЦА, перечисленные выше, добавляют в органическую фазу состава во время получения (т.е. перед образованием деформируемых коллоидных частиц), то некоторые ЦА могут содержаться внутри полости коллоидных частиц, и некоторые ЦА могут содержаться в непрерывной фазе состава (т.е. не образовывать ассоциаты с коллоидными частицами). Распределение ЦА может зависеть от конкретной природы ЦА, включенного в состав.

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 часто применяют в виде соли. Предпочтительно соль хлоргексидина выбрана из группы, состоящей из хлоргексидина дигидрохлорида, хлоргексидина диацетата, хлоргексидина глюконата и хлоргексидина диглюконата. Наиболее предпочтительно состав содержит хлоргексидина глюконат.

Хлоргексидин или его соль согласно настоящему изобретению может быть обеспечен в виде 10%-го раствора, 20%-го раствора, 30%-го, 40%-го раствора или 50%-го раствора. Предпочтительно хлоргексидин или его соль может быть обеспечен в виде 20%-го раствора. Состав согласно настоящему изобретению может содержать от 0,1 до 2,5 мас.%, более предпочтительно от 0,5 до 2,0 мас.%, наиболее предпочтительно 1,5 мас.% 10%-го раствора, 20%-го раствора, 30%-го раствора, 40%-го раствора или 50%-го раствора. Предпочтительно состав согласно настоящему изобретению может содержать от 0,1 до 2,5 мас.%, более предпочтительно от 0,5 до 2,0 мас.%, наиболее предпочтительно 1,5 мас.% 20%-го раствора. Таким образом, состав может содержать от 0,02 до 0,1 мас.%, от 0,1 до 0,2 мас.%, от 0,2 до 0,3 мас.%, от 0,3 до 0,4 мас.%, от 0,4 до 0,5 мас.%, от 0,5 до 1,1 мас.% или от 1,1 до 1,25 мас.% хлоргексидина. Предпочтительно составы согласно настоящему изобретению содержат хлоргексидин или его соль в концентрации ниже критической концентрации мицеллообразования.

Хлоргексидин или его соль могут содержаться в составе в виде нерастворимых агрегатов или мицелл. Если ЦА, не ассоциированный с деформируемыми коллоидными частицами, содержит хлоргексидин или его соль, то непрерывная фаза предпочтительно является водной.

Капсаицин, 8-метил-N-ванилил-6-ноненамид, представляет собой капсаициноид, который вырабатывается в качестве вторичного метаболита плодами растений рода *Сарсиситум*, 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, головной боли, боли при растяжениях и вывихах, фибромиалгии и невралгии. Его также применяют для снижения кожного зуда, связанного с состояниями, такими как псориаз.

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

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

Предпочтительно капсаицин содержится в составе 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.

Как отмечалось выше, салициловую кислоту широко применяют в качестве обезболивающего средства, и также она имеет противовоспалительное, жаропонижающее, антидиабетическое, бактерицидное и антисептическое действие.

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 бутилоксилсалицилат, C₁₂₋₁₅ алкилсалицилат, саприлоилсалициловую кислоту, гексилдецилса-

лицилат, изоцетилсалицилат, изодецилсалицилат, этилгексилсалицилат, метилсалицилат, миристилсалицилат и тридецилсалицилат.

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

Композиция согласно настоящему изобретению может содержать салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир в концентрациях, подходящих для предполагаемого применения и не выходящих за рамки ограничений, установленных регулирующими органами.

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 в мембране одной или более недеформируемых коллоидных частиц, также содержащихся в составе. Составы согласно настоящему изобретению предпочтительно содержат от примерно 0,05 до 2,5 мас.% салициловой кислоты или ее соли или сложного эфира.

В растворе хлоргексидин и его соли, капсаицин и салициловая кислота и ее сложные эфиры и соли могут образовывать мицеллы, везикулы или нерастворимые агрегаты.

Глюкозамин, или (3R,4R,5S)-3-амино-6-(гидроксиметил)оксан-2,4,5-триол, представляет собой аминсахар 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.

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

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

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

Хондроитин представляет собой гликозаминогликан (ГАГ), состоящий из цепи чередующихся сахаров, N-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.

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

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

Кофеин, или 1,3,7-триметилпурин-2,6-дион, представляет собой метилксантиновый алкалоид, который обычно присутствует в семенах, орехах или листьях различных растений, произрастающих в Южной Америке или 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.

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

Кофеин растворим в воде. Таким образом, если непрерывная фаза состава 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 составе.

Составы согласно настоящему изобретению могут содержать более одного ЦА, которые не ассоциированы с деформируемыми коллоидными частицами. Например, состав согласно настоящему изобретению может содержать глюкозамин или его соль и/или амид глюкозамина или его соль в комбинации с хондроитином или его солью. Например, состав согласно настоящему изобретению может содержать глюкозамина гидрохлорид и/или N-ацетилглюкозамина сульфат в комбинации с хондроитина сульфатом.

Токоферолы являются классом органических химических соединений (более точно, различных метилированных фенолов), многие из которых имеют активность витамина Е. Существуют четыре различ-

ных 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 предотвращении 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 снижению небольших и выраженных 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).

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01 до 1,0 мас.% "свободного" токоферола, такого как альфа-токоферол, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 0,3 мас.%, наиболее предпочтительно примерно 0,2 мас.%. 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 и примере 7.

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, что обсуждается в настоящем описании.

Состав может содержать по меньшей мере три коллоидные дисперсии, по меньшей мере четыре коллоидные дисперсии или по меньшей мере пять или более коллоидных дисперсий.

Состав согласно первому аспекту изобретения содержит поверхностно-активное вещество и, необязательно, фосфолипид, из которых получены деформируемые коллоидные частицы. Деформируемые коллоидные частицы могут содержать одно или более поверхностно-активных веществ и не содержать фосфолипиды, один или более фосфолипидов и не содержать поверхностно-активное вещество или одно или более поверхностно-активных веществ в комбинации с одним или более фосфолипидами.

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. Термин "двойной слой" указывает на то, что толщина мембраны составляет две молекулы, где каждая молекула имеет такую конфигурацию, при которой ее гидрофобный конец ориентирован вовнутрь по направлению к противоположной стороне мембраны, и ее гидрофильный конец ориентирован наружу по направлению к окружающей водной среде. Например, двухслойная мембрана может содержать два слоя молекул фосфатидилхолина, где гидрофобные хвосты каждой молекулы направлены друг на друга, и гидрофильные головки каждой молекулы направлены в разные стороны относительно друг друга. Предпочтительно состав содержит деформируемые коллоидные дисперсии, содержащие коллоидные частицы (т.е. везикулы), содержащие двойной липидный слой в водной среде. При использовании в настоящем описании термин "везикула" включает моноламеллярные или полиламеллярные везикулы и мицеллы. Деформируемые коллоидные частицы также могут содержать ниосомы.

Предпочтительно указанные деформируемые коллоидные частицы имеют диаметр от примерно 50 до 250 нм, от примерно 60 до 200 нм, от примерно 70 до 180 нм, от примерно 80 до 160 нм, предпочтительно от 100 до 150 нм, наиболее предпочтительно примерно 120 нм.

Деформируемые коллоидные частицы согласно настоящему изобретению описаны в WO 2010/140061 и WO 2011/022707.

Состав согласно настоящему изобретению особенно подходит для местного введения, так как содержит ультрадеформируемые (или гибкие) коллоидные частицы (или микроскопические сферы). Указанные гибкие формы коллоидных частиц ("Sequessome™", Transfersome™ или Tethersome) представляют собой везикулы, которые являются двухслойными везикулами, состоящими из поверхностно-активного вещества и/или липида, такого как фосфолипид. Конкретное количество поверхностно-активного вещества (если оно присутствует в составе), предпочтительно неионного поверхностно-активного вещества, позволяет модифицировать липидную мембрану таким образом, чтобы полученные частицы постоянно

находились в жидкокристаллическом состоянии. Так как поверхностно-активное вещество (если оно присутствует в составе) также придает стабильность мембране, то частицы также являются ультрадеформируемыми и стабильными (имеют пониженную жесткость без разрушения).

Коллоидные дисперсии в составе образуют деформируемые коллоидные частицы, суспендированные в суспендирующей среде, например в водном буфере. Частицы являются сильно гидрофильными, и указанное свойство в комбинации с возможностью ультрадеформации является ключевым для транспорта через кожу. Если состав 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 к поверхностно-активному веществу может способствовать чрескожной доставке частиц. По мере продвижения коллоидных частиц через кожу они проталкивают или тянут за собой ЦА.

Не желая быть ограниченными каким-либо механизмом действия, предполагается, что составы согласно настоящему изобретению могут образовывать коллоидные частицы, характеризующиеся возможностью деформации. При перемещении через поры и внутриклеточное пространство деформируемые коллоидные частицы переносят вместе с собой ЦА, что увеличивает скорость, глубину и эффективность всасывания указанного соединения.

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, такие как те, что вызваны давлением, без избыточного разрушения, что определяет "стабильную" коллоидную частицу.

"Барьер" в контексте настоящего изобретения представляет собой образование с проходящими через него порами, которые являются узкими и имеют радиус, который по меньшей мере на 25% меньше радиуса коллоидных частиц (рассматриваемых как сферические) перед тем, как указанные коллоидные частицы проходят 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, в отношении 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 проходить 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 проходить 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 проходить через отверстия, проходящие через барьер, при этом суспензия негибких агрегатов (которые являются достаточно крупными, чтобы было применимо вышеуказанное 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 (моль/моль), 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 обозначает 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. Bio-

phys. 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 проходить через барьер без разрушения. 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 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 пространствами частицы.

Способы исследования возможности деформации, которые можно применять для определения характеристик композиции 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.

Если состав согласно настоящему изобретению содержит две или более коллоидных дисперсии, содержащих деформируемые коллоидные частицы, содержащие ЦА, и в некоторых случаях ЦА, не ассоциированный с коллоидными частицами, то состав может обеспечивать действие в различных слоях кожи. Коллоидные частицы могут эффективно проходить через кожу и доставлять ЦА к более глубоким слоям дермы, в это же время агент ЦА может оставаться на поверхности кожи или в верхних слоях. Это обеспечивает возможность направленного воздействия на каждый участок кожи наиболее эффективным образом для излечения конкретного состояния.

Согласно второму аспекту в настоящем изобретении предложен состав, содержащий первую коллоидную дисперсию и вторую коллоидную дисперсию, где каждая коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество и, необязательно, фосфолипид, и где одна или более деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии содержат первый целевой агент (ЦА), для применения в лечении или предупреждении заболевания.

Согласно третьему аспекту в настоящем изобретении предложен состав, содержащий первую коллоидную дисперсию и вторую коллоидную дисперсию, где каждая коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество и, необязательно, фосфолипид, и где одна или более деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии содержат первый целевой агент (ЦА), для косметического лечения субъекта или для применения для ухода за кожей.

Состав можно применять для лечения или предупреждения угревой сыпи. Состав можно применять для лечения или предупреждения сухости кожи, кожного зуда, покраснения кожи, шелушения кожи, старения кожи, истощения кожи, повреждения кожи вокруг глаз, неровного тона кожи, фотостарения кожи или дерматита. Состав также можно применять для косметического лечения указанных состояний, т.е. для улучшения внешнего вида кожи, пораженной указанными состояниями.

Лечение или предупреждение повреждений кожи вокруг глаз может представлять собой лечение или предупреждение морщин вокруг глаз (т.е. в мешках под глазами), мелких морщин вокруг глаз, темных кругов под глазами, мешков под глазами, обвисания кожи вокруг глаз, избыточной пигментации вокруг глаз или отечности вокруг глаз.

Применение, для которого предложен состав согласно настоящему изобретению, зависит, по меньшей мере, отчасти от вида первого ЦА, и/или второго ЦА, и/или какого-либо дополнительного ЦА, включенного в состав.

Например, если состав согласно первому аспекту изобретения содержит первую не содержащую лекарственное средство коллоидную дисперсию, вторую коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, прикрепленные к стеарату цинка и дополнительному ЦА, который представляет собой хлоргексидин или его соль, то состав можно применять для лечения или предупреждения угревой сыпи или дерматита. Указанный состав также можно применять для лечения кожи, расположенной к угревой сыпи, в частности для предотвращения появления угревой сыпи на коже, расположенной к угревой сыпи.

Угревая сыпь представляет собой распространенное состояние кожи, которое поражает многих людей в различные периоды жизни. Она может вызывать развитие пятен на коже, как правило, на лице, спине и груди. Пятна могут быть различными, начиная от черной или белой угревой сыпи на поверхности кожи, которые часто являются слабовыраженными, до глубоких воспаленных заполненных гноем прыщей и кист, которые могут быть тяжелыми и вызывать рубцевание. Состояние вызвано избыточной выработкой кожного сала, которая, в свою очередь, приводит к увеличению и изменению бактериальной активности, что вызывает воспаление и образование гноя.

Существующие варианты лечения угревой сыпи включают как простые очищающие средства, так и

местные отшелушивающие средства и антибиотики, пероральные препараты ретиноидов, применение которых может быть связано с серьезными побочными эффектами. У многих пациентов способы лечения оказываются неэффективными или ограничены побочными эффектами. Состав согласно настоящему изобретению позволяет решать указанные проблемы.

Состав может подходить для лечения или предупреждения угревой сыпи не только потому, что деформируемые коллоидные частицы увеличивают скорость, глубину и эффективность всасывания стеарата цинка и хлоргексидина или его соли в кожи пациента, но также благодаря тому, что коллоидные частицы в первой не содержащей лекарственное средство коллоидной дисперсии могут способствовать удалению липидов из кожи за счет ускорения удаления кожного сала. Кроме того, как обсуждалось выше, прикрепление стеарата цинка к деформируемым коллоидным частицам понижает регуляцию выработки кожного сала в сальных железах, и включение хлоргексидина в состав уничтожает бактерии и позволяет контролировать повышенную пролиферацию бактерий. Таким образом, указанный состав может выводить существующее кожное сало и снижать его выработку за счет прекращения доступа микроорганизмов к их "источнику питания", а также за счет уничтожения существующих микроорганизмов. Указанная группа функций способствует снижению воспаления в пятнах, восстановлению эпидермиса, удалению загрязняющие вещества и сжимает и стягивает поры, что приводит к снижению повторного появления симптомов (таких как пятна, гормональные прыщи, черная угревая сыпь и жирная кожа) и дальнейшего распространения инфекции.

Если состав согласно первому аспекту изобретения содержит первую не содержащую лекарственное средство коллоидную дисперсию и вторую коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, прикрепленные к стеарату цинка, то состав можно применять для лечения или предупреждения покраснения, раздражения и шелушения кожи. Коллоидные частицы в первой коллоидной дисперсии указанного состава изолируют кожное сало, и стеарат цинка, присоединенный к коллоидным частицам во второй коллоидной дисперсии, снижает выработку кожного сала. Указанная двойная функция снижает колонизацию секретов микроорганизмами, поддерживает нормальную среду кожи и также снижает повторное появление симптомов за счет прекращения доступа микроорганизмов к их "источнику питания": кожному салу, на котором они растут. Кроме того, коллоидные частицы доставляют питательные вещества в кожу. Таким образом, указанный состав снижает покраснение, отек, отслоение, намокание, появление волдырей и эрозию кожи, вызванные избытком масла, и также способствует достижению здорового баланса кожи и поддерживает механизм самостоятельного возобновления и восстановления кожи.

Во избежание неопределенности описание "не содержащих лекарственное средство" или "пустых" коллоидных дисперсий относится к дисперсиям, не содержащим какие-либо нелипидные поверхностно-активные ЦА, которые применяют в терапевтических целях. Указанные коллоидные дисперсии могут содержать активные агенты, такие как противомикробные агенты, стабилизаторы и консерванты. Тем не менее, следует понимать, что указанные агенты используют исключительно для увеличения стабильности составов и для улучшения срока их хранения; их не применяют в терапевтических целях.

Если состав согласно первому аспекту изобретения содержит первую не содержащую лекарственное средство коллоидную дисперсию, вторую коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, содержащие пальмитоиласкорбат, третью коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, содержащие пальмитоилтетрапептид-7, и четвертую коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, содержащие пальмитоилтрипептид-1, то состав можно применять для лечения или предупреждения старения и истончения кожи.

Симптомы, связанные со старением и истончением кожи, подробно описаны в различных документах и публикациях. Соответственно доступны разнообразные косметические способы лечения, направленные на указанные состояния, но многие из этих способов не подтверждаются надежными данными. Кроме того, каждый из указанных косметических способов лечения необходимо применять по отдельности для направленного воздействия на каждый симптом старения, истончения кожи. Составы согласно настоящему изобретению облегчают проведение указанных способов и обеспечивают эффективное лечение всех симптомов старения при однократном нанесении состава.

Пальмитоиласкорбат представляет собой форму витамина С, которая действует в качестве антиоксиданта; защищает кожу от повреждения свободными радикалами и снижает появление коричневых пятен от солнца, усиливает нормальную выработку коллагена и снижает воспаление и раздражение. Пальмитоилтетрапептид-7 и пальмитоилтрипептид-1 подавляют выработку избыточных интерлейкинов и, таким образом, препятствуют излишним воспалительным ответам, которые приводят к повреждениям в результате гликации и к увеличению жесткости тканей. Кроме того, указанные пептиды усиливают рост соединительных тканей, увеличивают выработку коллагена в коже до нормального уровня и обеспечивают самостоятельное исцеление и омоложение кожи. Для улучшения характеристик указанной смеси необязательно можно добавлять стеарат цинка и токофероллинолеат:цинк важен для замедления разрушения коллагена, и токоферол (витамин Е) является важным антиоксидантом, который может стабилизировать витамин С и усиливать его действие. Таким образом, указанный состав может устранять все видимые признаки фотостарения кожи, обеспечивает подтянутый внешний вид, более четкие контуры и

упругость кожи. Он способствует образованию нового коллагена и эластина, замедляет разрушение коллагена и увеличивает прочность внутренней структуры кожи. Он также сохраняет внеклеточную матрицу кожи, предотвращает повреждение свободными радикалами, обеспечивает увлажнение и восстановление. Он снижает небольшие и выраженные морщины, мешки под глазами, темные круги, обвисание кожи и избыточную пигментацию и улучшает тон, гладкость, упругость, эластичность и общий вид кожи.

Если состав согласно первому аспекту изобретения содержит первую не содержащую лекарственное средство коллоидную дисперсию, вторую коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, содержащие пальмитоиласкорбат, третью коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, содержащие пальмитоилтетрапептид-7, четвертую коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, содержащие пальмитоилтрипептид-1, и пятую коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, содержащие стеарат цинка, то состав можно применять для лечения или предотвращения покраснения, сухости и кожного зуда. Покраснение, сухость и кожный зуд могут быть вызваны состояниями, такими как атопическая экзема и дисгидротическая экзема на руках. Как отмечалось выше, пальмитоиласкорбат действует в качестве антиоксиданта для предотвращения повреждения кожи, пептиды усиливают выработку коллагена и способствуют регенерации кожи, и цинк действует как противомикробный агент и снижает выработку кожного сала и также замедляет разрушение коллагена. Коллоидные частицы сами по себе обеспечивают увлажнение глубоких слоев кожи чистой водой и предотвращают потери воды за счет образования непроницаемого для испарения барьера внутри структуры кожи. Таким образом, функция указанного состава заключается в защите кожи, поддержании механизма самостоятельного восстановления кожи и доставке питательных веществ в кожу для улучшения нормальной функции кожи, что помогает предупредить новые обострения. Это снижает покраснение, отек, отслоение, намокание, кожный зуд, истощение кожи, появление волдырей и эрозию кожи, которые часто являются симптомами состояний кожи, таких как экзема.

Если состав согласно первому аспекту изобретения содержит первую коллоидную дисперсию, содержащую деформируемые коллоидные частицы, содержащие тридецилсалицилат и альфа-токоферол или его производные, и вторую коллоидную дисперсию, содержащую коллоидные частицы, содержащие пальмитоиласкорбиновую кислоту, токофериллинолеат и альфа-токоферол или его производные, то состав можно применять для лечения или предупреждения неровного тона кожи. Альфа-токоферол может содержаться в указанном составе внутри полости коллоидных частиц или в непрерывной фазе состава (т.е. не образовывать ассоциаты с коллоидными частицами). Тридецилсалицилат, пальмитоиласкорбиновая кислота и токофероллинолеат могут быть прикреплены к коллоидной частице. Состав может улучшать внешний вид кожи с неровным тоном одним или более из следующих способов: путем уменьшения морщин, избыточной пигментации, прыщей, темных кругов под глазами, улучшения внешнего вида текстуры кожи и увеличения эластичности кожи.

Указанный состав также можно применять для лечения или предупреждения боли или дискомфорта, так как он может действовать в качестве местного противораздражающего средства.

Если состав согласно первому аспекту изобретения содержит ЦА, выбранный из глюкозамина или его соли, амида глюкозамина или его соли и/или хондроитина или его соли, то состав можно применять 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 составы также можно применять для лечения или предупреждения боли, связанной с плохим состоянием суставов.

Если состав согласно первому аспекту изобретения содержит ЦА, выбранный из глюкозамина или его соли, амида глюкозамина или его соли и/или хондроитина или его соли, то состав также можно применять 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.

Если состав согласно первому аспекту изобретения содержит ЦА, выбранный из глюкозамина или его соли, амида глюкозамина или его соли и/или хондроитина или его соли, то ЦА может быть ассоциирован или не ассоциирован (т.е. связан) с деформируемой коллоидной частицей. Если ЦА ассоциирован с деформируемой коллоидной частицей, то производное глюкозамина или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль можно применять для прикрепления к деформируемой коллоидной частице (т.е. связывания).

Составы согласно настоящему изобретению можно применять 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 прохождения ЦА в сустав 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.

Объемное отношение (по массе) отдельных коллоидных дисперсий (или промежуточных агентов

Sequessome™, Transfersome™ или Tethersome) может быть различным для каждого состава в зависимости от конкретного типа коллоидной дисперсии. Например, в составе, который можно применять для лечения старения и истощения кожи, отношение промежуточного агента, содержащего пальмитоиласкорбат, к промежуточному агенту, содержащему тетрапептид, и промежуточному агенту, содержащему трипептид, может составлять от примерно 1:1:1 до примерно 2:1:1, от примерно 1:2:1 до примерно 1:3:1, от примерно 1:1:2 до примерно 1:1:3, предпочтительно от примерно 3:1:1 до примерно 5:1:1 и наиболее предпочтительно примерно 3:1:1. В составе, который можно применять для лечения покраснения, сухости и кожного зуда отношение промежуточного агента, содержащего пальмитоиласкорбат, к промежуточному агенту, содержащему тетрапептид, промежуточному агенту, содержащему трипептид, и промежуточному агенту, содержащему стеарат цинка, может составлять от примерно 1:1:1:1 до примерно 2:1:1:2, от примерно 3:1:1:3 до примерно 3:1:1:4, от примерно 4:2:2:5 до примерно 5:3:3:7, предпочтительно от примерно 3:1:1:5 до примерно 4:2:2:6 и наиболее предпочтительно примерно 3:1:1:5. В составах, которые можно применять для лечения покраснения, раздражения и шелушения кожи и кожи, предрасположенной к угревой сыпи, отношение промежуточного агента, не содержащего лекарственное средство, к промежуточному агенту, содержащему стеарат цинка, может составлять от примерно 1:1 до примерно 2:1, от примерно 3:1 до примерно 3:2, от примерно 3:2 до примерно 4:3 и наиболее предпочтительно от примерно 1:1.

Если состав содержит капсаицин в качестве ЦА, который не ассоциирован с деформируемыми коллоидными частицами, то состав можно применять для лечения или предупреждения одного или более состояний, выбранных из группы, состоящей из боли, включая мышечную боль, суставную боль и зуд. Капсаицин стимулирует нервные окончания в коже на создание ощущения согревания (которое не связано с фактическим физическим изменением температуры). Таким образом, составы, содержащие капсаицин, можно вводить в мышцы или суставы или любые другие ткани для облегчения ломоты или боли. Составы, содержащие капсаицин, можно применять для профилактики, где их наносят перед физическими нагрузками для создания ощущения согревания в коже и нижележащих мышцах и суставах и предотвращения, таким образом, болезненных ощущений в мышцах. Составы также можно наносить во время или после физических нагрузок для облегчения ломоты и боли. Составы согласно настоящему изобретению, содержащие капсаицин, также предложены для применения в качестве обезболивающего лекарственного средства или противозудного лекарственного средства.

Если состав содержит салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир, которая ассоциирована и/или не ассоциирована с коллоидными частицами, то состав также можно применять для лечения или предупреждения одного или более состояний, выбранных из группы, состоящей из боли, включая мышечную боль и суставную боль. Салицилат представляет собой обезболивающее средство и имеет противовоспалительные свойства. Таким образом, составы, содержащие салицилат, можно вводить в мышцы или суставы или любые другие ткани для облегчения ломоты или боли. Составы, содержащие салицилат, можно применять для профилактики, где их наносят перед физическими нагрузками для облегчения боли в коже и нижележащих мышцах и суставах. Составы также можно наносить во время или после физических нагрузок для облегчения ломоты и боли и снижения воспаления в мышцах и тканях сустава.

Составы, одновременно содержащие капсаицин и салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир, можно применять для лечения или предупреждения одного или более состояний, выбранных из группы, состоящей из боли, включая мышечную боль, суставную боль и зуд. Указанные составы могут оказывать усиленное действие при лечении боли, такой как мышечная боль и суставная боль, так как они могут согревать кожу и нижележащие мышцы и суставы и также обеспечивают обезболивающее и противовоспалительное действие в указанных участках.

Составы, содержащие капсаицин и/или салициловую кислоту, можно применять для лечения или предупреждения боли не только потому, что деформируемые коллоидные частицы увеличивают скорость, глубину и эффективность всасывания капсаицина и/или салициловой кислоты в кожу пациента, но также благодаря тому, что коллоидные частицы могут сами по себе ослаблять или облегчать боль, такую как боль, связанную с остеоартритом, что обсуждалось выше.

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

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 сустава (артропатию), в частности дегенеративное заболевание сустава, такое как артрит или остеоартрит, или боль, связанную с плохим состоянием сустава.

В настоящем изобретении также предложен способ поддержания или продления здоровья сустава, включающий местное нанесение состава 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. ЦА может быть ассоциирован или не ассоциирован (т.е. связан) с деформируемыми коллоидными частицами. В случае образования ассоциатов следует применять производные глюкозамина и/или хондроитин.

Составы 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, что улучшает их внешний вид.

Составы согласно настоящему изобретению, содержащие салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир и токоферол, можно применять для улучшения внешнего вида неровного тона кожи за счет снижения избыточной пигментации, такой как черные пигментные пятна и печеночные пятна. Салициловая кислота или ее соль или сложный эфир и токоферол могут содержаться в составе, образуя и не образуя ассоциаты с коллоидными частицами. Салициловая кислота или ее соль или сложный эфир и токоферол, которые образуют ассоциаты с коллоидными частицами, могут быть прикреплены к коллоидным частицам. Прикрепленная салициловая кислота может иметь форму миристилсалицилата или тридецилсалицилата, где алифатическая миристиловая цепь или алифатическая тридециловая цепь заключена внутри коллоидных частиц. Прикрепленный токоферол может иметь форму токофериллинолеата, где линолеатная цепь заключена внутри коллоидных частиц.

Составы согласно настоящему изобретению могут содержать коллоидные дисперсии, содержащие коллоидные частицы, содержащие миристилсалицилат или тридецилсалицилат, где миристилсалицилат или тридецилсалицилат прикреплен к компоненту коллоидной частицы.

Составы согласно настоящему изобретению могут содержать коллоидные дисперсии, содержащие коллоидные частицы, содержащие токофериллинолеат, где токофериллинолеат прикреплен к компоненту коллоидной частицы.

Указанные составы могут не содержать какую-либо другую форму салициловой кислоты или токоферола. Указанные составы могут содержать одну или более дополнительных коллоидных дисперсий, содержащих коллоидные частицы, содержащие отличающийся ЦА, такой как витамин С. В качестве альтернативы коллоидные частицы, содержащие миристилсалицилат, тридецилсалицилат или токофериллинолеат, могут также содержать витамин С. Составы также могут содержать токоферол, который не образует ассоциаты с коллоидными частицами (т.е. он может содержаться в непрерывной фазе составов). Составы также могут содержать токоферол в полости везикул.

Составы согласно настоящему изобретению могут содержать коллоидные дисперсии, содержащие коллоидные частицы, не содержащие лекарственное вещество, и миристилсалицилат или тридецилсалицилат, где миристилсалицилат или тридецилсалицилат не образует ассоциаций с коллоидными дисперсиями. В указанных составах миристилсалицилат или тридецилсалицилат могут образовывать мицеллы в среде, которые могут представлять собой отдельную фазу, отличную от коллоидных частиц.

Указанный состав имеет двойной эффект. Прикрепленная салициловая кислота или ее соль или сложный эфир может проникать более глубоко в базальный слой кожи (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 эпидермиса, 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.

Продукт, содержащий салицилатное соединение, можно применять в качестве местного противорадражающего средства.

Составы, содержащие согласно настоящему изобретению кофеин, могут улучшать внешний вид кожи, в частности кожи вокруг глаз. Как обсуждалось выше, это связано с его действием в качестве антиоксиданта и противовоспалительного средства. В частности, кофеин имеет сосудосуживающие свойства и, как предполагается, сужают кровеносные сосуды, которые вызывают темные круги под глазами. Как продемонстрировано в примере 6, составы согласно настоящему изобретению могут снижать отечность и отеки вокруг глаз и ниже нижнего века (мешки под глазами), темные круги под глазами и мелкие морщинки и глубокие морщины, включая гусиные лапки, вокруг глаз. Составы также могут оказывать действие на кожу вокруг глаз, которая выглядит и ощущается менее тонкой, выглядит и ощущается более упругой, ощущается более эластичной, выглядит более гладкой и становится более увлажненной. Составы также могут подтягивать обвисшую кожу, что приводит к снижению дряблости и обвисания кожи. Составы 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.

Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения также предполагают, что коллоидные частицы сами по себе оказывают благоприятное действие на кожу, в частности на кожу вокруг глаз, так как они имеют эффект "нано-стентирования", который помогает этой чувствительной ткани удалить избыток жидкости. Под эффектом "нано-стентирования" понимают способность коллоидных частиц действовать в качестве расклинивающего агента или каркаса и распола-

гаться во внеклеточном пространстве тканей, где они способствуют удалению внеклеточных/интерстициальных жидкостей в лимфу. Предполагается, что коллоидные частицы физически вытесняют интерстициальную жидкость и побочные продукты, содержащиеся в ней. Это помогает удалять нежелательные побочные продукты в лимфу и через лимфу, что предотвращает накопление токсичных веществ и также способствует нормальному удалению жидкости из лимфы в тех случаях, где эта функция нарушена.

Если указанные составы содержат пальмитоиласкорбиновую кислоту и токоферол, то они имеют усиленный антиокислительный эффект. Если указанные составы 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 в непрерывной фазе и салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир, прикрепленную к деформируемым коллоидным частицам, могут улучшать внешний вид кожи. В частности, композиции можно применять для улучшения тона кожи, например, путем лечения 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 могут улучшать неровный тон кожи за счет снижения избыточной пигментации, такой как черные пигментные пятна и печеночные пятна. Как продемонстрировано в примере 7, 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 значительно выравнивают 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, это усиливает их антиокислительный эффект.

Композиции согласно настоящему изобретению можно применять 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 частицы сами по себе могут улучшать внешний вид кожи. Как обсуждалось выше, деформируемые коллоидные частицы могут увеличивать удаление интерстициальной жидкости в лимфатические узлы, что предотвращает накопление токсических побочных продуктов в коже.

В изобретении также предложено применение состава согласно первому аспекту настоящего изобретения для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или для косметического лечения субъекта или для ухода за кожей.

Во всех составах согласно настоящему изобретению конкретная комбинация (или композиция, или смесь) конкретных коллоидных дисперсий и ЦА, если они присутствуют, обеспечивают множественное действие состава.

Составы согласно настоящему изобретению могут быть названы "косметическими средствами для кожи", так как они могут устранять симптомы дерматологических состояний, а также маскировать их. Не желая быть связанными какой-либо теорией, предполагается, что гибкие микроскопические сферы (т.е. коллоидные частицы) в составе согласно настоящему изобретению, содержащие природные растительные липиды, позволяют применять состав в качестве активной добавки для кожи, для поддержания естественного процесса восстановления, обеспечения увлажнения глубоких слоев кожи чистой водой и предотвращения потери воды путем образования непроницаемого для испарения барьера внутри структуры кожи. ЦА, если он находится в непрерывной фазе состава (т.е. не ассоциирован с деформируемой коллоидной частицей), проталкивается через кожу деформируемыми коллоидными частицами, включенными в состав, и какой-либо ЦА, который ассоциирован с деформируемой коллоидной частицей, протягивается через кожу деформируемыми коллоидными частицами, к которым он присоединен. Указанное действие обеспечивает прохождение ЦА через кожу и доставку эффективных количеств в требуемые участки.

Составы 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. Составы могут содержать от 0,01 до 1,0 мас.% витамина С (аскорбиновой кислоты) или его сложных эфиров, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 мас.%, наиболее предпочтительно примерно 0,1 мас.%. Предпочтительно витамин С или его

сложный эфир прикреплен к деформируемым коллоидным частицам.

Другим предпочтительным витамином, который можно включать в составы согласно настоящему изобретению, является витамин Е (токоферол) или его сложные эфиры, например токофериллинолеат. Составы могут содержать от примерно 0,01 до 1,0 мас.% витамина Е (токоферол) или его сложных эфиров, более предпочтительно от примерно 0,05 до 0,5 мас.%, наиболее предпочтительно от примерно 0,1 до 0,2 мас.%. 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 придают везикулам антиокислительный защитный эффект.

Составы согласно настоящему изобретению могут одновременно содержать витамин С и витамин Е или их сложные эфиры. Предпочтительно витамин С или его сложные эфиры и витамин Е или его сложные эфиры, если содержатся, прикреплены к отдельным везикулам.

Прикрепление указанных витаминов является особенно предпочтительным, если ЦА, который не ассоциирован 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 или токоферол.

Предпочтительно, если состав содержит салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир, то пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат прикреплены к деформируемым коллоидным частицам, и токоферол находится в отдельной фазе. В особенно предпочтительном варианте реализации состав 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 токофериллинолеат.

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

Предпочтительно, если состав содержит кофеин, то пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат прикреплены к деформируемым коллоидным частицам, и токоферол находится в отдельной фазе.

Если составы содержат токоферол, то небольшое количество токоферола может содержаться внутри полости деформируемых коллоидных частиц, при этом основная часть токоферола находится в непрерывной фазе составов.

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

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

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

Прикрепление трипептида-1 и тетрапептида-7, в частности пальмитоилтрипептида-1 и/или пальмитоилтетрапептида-7, к деформируемым коллоидным частицам является особенно предпочтительным, если ЦА, который не ассоциирован с деформируемыми коллоидными частицами, представляет собой кофеин. В особенно предпочтительном варианте реализации состав содержит три типа деформируемых коллоидных частиц; где первый тип содержит прикрепленные к нему пальмитоиласкорбиновую кислоту и токоферол, второй содержит прикрепленный к нему пальмитоилтрипептид-1, и третий содержит прикрепленный к нему пальмитоилтетрапептид-7. Токоферол может содержаться в полости коллоидных частиц или вне коллоидных частиц в непрерывной фазе состава (т.е. не образовывать ассоциаты с коллоидными частицами).

Включение пальмитоилтрипептида-1 и пальмитоилтетрапептида-7 в указанные составы увеличивает их эффективность путем стимуляции синтеза коллагена, увеличения упругости кожи и уменьшения морщин.

Состав согласно настоящему изобретению можно применять для лечения любых животных. Животное, которое лечат, может представлять собой человека, домашнее животное (например, кошку, собаку или лошадь) или сельскохозяйственное животное. Если животное, которое лечат, представляет собой человека, то изобретение можно применять для лечения пациентов любого возраста, например пациентов возрастом от 15 до 100 лет. Пациент-человек может представлять собой мужчину или женщину.

Как обсуждалось выше, состав можно наносить местно, что делает состав согласно настоящему изобретению особенно эффективным в качестве косметического средства или при лечении состояний

кожи.

Изобретение включает состав для применения, такого как описано в настоящей заявке, где можно местно наносить любое количество состава так часто, насколько это необходимо, при условии, что оно не выходит за рамки каких-либо ограничений, установленных регламентом, касающимся применения ЦА в составах. Например, состав можно наносить один, два, три или более раз в день. В качестве альтернативы состав можно вводить через день, два или три раза в неделю, раз в неделю или реже, если это необходимо. Состав 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, двенадцати недель, шестнадцати недель, двадцати четырех недель, четырех месяцев, шести месяцев, восьми месяцев, десяти месяцев, одного года, двух или более лет или неопределенно долго, если это необходимо.

Пациенту можно вводить любое количество состава, которое является достаточным для лечения каких-либо состояний, описанных в настоящей заявке. Например, пациенту можно вводить состав 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, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 г. Доза может быть измерена как общая масса состава. Доза может быть измерена как общая масса фосфолипида(-ов) и/или поверхностно-активного(-ых) агента(-ов) в составе. 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, от двух до трех раз в неделю или так часто, насколько это необходимо согласно настоящему изобретению. Предпочтительно состав можно наносить два раза в день. Подходящее количество состава (т.е. любое количество состава, которое может быть достаточным для излечения состояния, такого как описано в настоящей заявке) можно наносить на проблемный участок кожи. Состав можно оставлять для высыхания в течение периода времени до 15 мин.

Если состав необходимо применять в качестве косметического средства, то любое количество состава можно местно наносить на кожу так часто, насколько это необходимо для обеспечения желаемого эффекта.

Липид в деформируемых коллоидных частицах, включенных в состав, может представлять собой фосфатидилхолин.

Поверхностно-активное вещество в деформируемых коллоидных частицах, включенных в состав, может представлять собой полисорбат 80.

Состав может включать один или более буферов, хелатообразующих веществ, увлажнителей, смазывающих веществ, антиоксидантов, консервантов, микробицидов, противомикробных средств, смягчающих средств, соразтворителей или загустителей. Загустители могут представлять собой Carborol® (полиакриламид) или метилцеллюлозу.

Согласно четвертому аспекту в настоящем изобретении предложен способ косметического улучшения внешнего вида субъекта, включающий введение состава согласно настоящему изобретению субъекту. Предпочтительно состав местно наносят 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 косметическое улучшение внешнего вида губ субъекта, например, путем придания эффекта объема губам.

Если агент ЦА содержит салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир и/или токоферол или его производное, то способ предпочтительно включает улучшение внешнего вида кожи, например, путем лечения или предотвращения неровного тона кожи, предпочтительно путем уменьшения избыточной пигментации.

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

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 увеличения выработки коллагена для уменьшения мелких и глубоких морщин.

Согласно пятому аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения композиции согласно первому аспекту изобретения. Предпочтительно способ включает первую стадию получения, на которой коллоидную дисперсию получают 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.

Согласно шестому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий местное нанесение состава, содержащего первую кол-

лоидную дисперсию и вторую коллоидную дисперсию, где каждая коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество и, необязательно, фосфолипид, и где одна или более деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии содержат первый целевой агент (ЦА), и происходит излечение заболевания.

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

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

Если агент ЦА содержит салициловую кислоту или ее соль или сложный эфир и/или токоферол или его производное, то заболевание, нарушение или состояния предпочтительно представляет собой боль или дискомфорт.

Если ЦА содержит глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, то заболевание, нарушение или состояния 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.

Настоящее изобретение можно применять для введения ЦА, такого как хлоргексидин или его соль, капсаицин, салициловая кислота или ее соль или сложный эфир, глюкозамин или его соль, амид глюкозамина или его соль и/или хондроитин или его соль, кофеин или токоферол, на 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 седьмому аспекту в настоящем изобретении предложен набор, содержащий одну или более ячеек, где по меньшей мере одна ячейка содержит состав, содержащий первую коллоидную дисперсию и вторую коллоидную дисперсию, где каждая коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество и, необязательно, фосфолипид, и где одна или более деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии содержат первый целевой агент (ЦА).

Предпочтительно состав согласно первому аспекту изобретения находится в отдельной ячейке в указанном наборе.

Набор может быть изготовлен таким образом, что на нем проставлены отметки, которые указывают на количество оставшегося или распределенного состава.

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

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

Предпочтительно инструкции содержат инструкции по местному введению состава.

Набор может быть предназначен для применения для лечения заболевания.

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 агент ЦА содержит салициловую кислоту или ее соль, или сложный эфир, и/или токоферол или его производное, то инструкции по их введению предпочтительно содержат инструкции по их ве-

дению пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения или предупреждения боли или дискомфорта. В качестве альтернативы инструкции могут указывать субъекту на возможность нанесения 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 субъектам 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 включают инструкции по его введению пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, для улучшения внешнего вида кожи, например кожи вокруг глаз. Состав для улучшения внешнего вида кожи, содержащий кофеин, также может содержать токоферол или его производное.

Если ЦА содержит токоферол 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.

Восьмой 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 часа до 3 дней. В качестве альтернативы слой подложки можно удалять, и слой композиции остается в контакте с кожей.

Все предпочтительные отличительные признаки первого аспекта изобретения также применимы ко второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому и восьмому 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, общепринятые специалистами в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

При использовании в настоящем описании "кожа" включает кожу организма в целом и любой другой кожный покров, такой как эпителий в ухе, носу, горле и глазу, включая склеру глаза, и другие слизистые мембраны, такие как влагалище и анальное отверстие/прямая кишка.

При использовании в настоящем описании "достаточное количество", "количество, эффективное для", "количество, достаточное для" или "количество состава, достаточное для" обеспечения конкретного результата относится к количеству состава 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. Например, "достаточное количество" или "количество, достаточное для" может представлять собой количество, которое является эффективным при лечении симптомов какого-либо заболевания или состояния, такого как описано в настоящей заявке.

При использовании в настоящем описании термины "лечить", "лечение" или "способ лечения" обозначают, 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 прогрессирования или 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 состава согласно настоящему изобретению, означает, что состав не вызывает неприемлемый уровень раздражения у субъекта, которому вводят состав. Предпочтительно для того, чтобы состав мог быть одобрен регулирующими 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 +/-20%, если конкретно не указано +/-1, +/-2, +/-3, +/-4, +/-5, +/-10, +/-15 или +/-20% от числового значения.

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

Коллоидные частицы в коллоидных дисперсиях, включенных в состав согласно настоящему изобретению, могут содержать смесь более чем одного неионного поверхностно-активного вещества. Коллоидные частицы в коллоидных дисперсиях, включенных в состав согласно настоящему изобретению, могут содержать смесь более чем одного фосфолипида. Коллоидные частицы в коллоидных дисперсиях, включенных в состав согласно настоящему изобретению, могут содержать смесь более чем одного неионного поверхностно-активного вещества и более чем одного фосфолипида. Коллоидные частицы в коллоидных дисперсиях, включенных в состав согласно настоящему изобретению, могут содержать по меньшей мере одно неионное поверхностно-активное вещество, по меньшей мере один фосфолипид, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно буферы, антиоксиданты, консерванты, микробициды, противомикробные средства, смягчающие средства, соразтворители и/или загустители. Коллоидные частицы в коллоидных дисперсиях, включенных в состав согласно настоящему изобретению, могут состоять по существу из неионного поверхностно-активного вещества и фосфолипида, фармацевтически приемлемого носителя и необязательно из буферов, антиоксидантов, консервантов, микробицидов, противомикробных средств, смягчающих средств, соразтворителей и/или загустителей. Коллоидные частицы в коллоидных дисперсиях, включенных в состав согласно настоящему изобретению, могут состоять по меньшей мере из одного неионного поверхностно-активного вещества, по меньшей мере одного фосфолипида, фармацевтически приемлемого носителя и одного или более из буферов, антиоксидантов, консервантов, микробицидов, противомикробных средств, смягчающих средств, соразтворителей и загустителей.

Любой липид, известный в данной области техники, который может образовывать двойной слой фосфолипида, можно применять для получения состава согласно настоящему изобретению.

В табл. 1 перечислены предпочтительные фосфолипиды согласно настоящему изобретению.

Таблица 1

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

Предпочтительные липиды в контексте настоящего изобретения являются незаряженными и образуют стабильные хорошо гидратированные двойные слои; фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламин и сфингомиелины являются наиболее распространенными примерами указанных липидов. Любые из указанных липидов могут иметь цепи, такие как перечислено в табл. 1; и те, которые могут образовывать двойные слои в текучей фазе, в которых цепи фосфолипидов находятся в неупорядоченном состоянии, являются предпочтительными.

Предпочтительным фосфолипидом, например, является природный фосфатидилхолин, который ранее был известен как лецитин. 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 содержащих некоторое количество пальмитиновых радикалов помимо ряда других), кокоса (богатого насыщенными цепями), оливок (богатых мононенасыщенными цепями), шафрана (сафлора) и под-

солнечника (богатых *n*-6-линолевой кислотой), льна (богатого *n*-3-линоленовой кислотой), ворвани (богатой мононенасыщенными *n*-3-цепями), из первоцвета или примулы (богатых *n*-3-цепями). Предпочтительные природные фосфатидилэтанолamines (которые называют цефалинами) часто получают из яиц или сои. Предпочтительные сфингомиелины биологического происхождения, как правило, получают из яиц или ткани мозга. Предпочтительные фосфатидилсерины 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 фосфатидиновую кислоту экстрагируют из любого из вышеуказанных источников или получают с использованием фосфолипазы D из подходящего фосфатидилхолина.

Синтетические фосфатидилхолины, синтетические фосфатидилэтанолamines, синтетические фосфатидиновые кислоты, синтетические фосфатидилсерины, синтетические фосфатидил(поли)спирты, такие как фосфатидилинозитол, или синтетический фосфатидилглицерин также можно применять согласно настоящему изобретению.

Кроме того, подходящими липидами являются аналог фосфатидилхолина, 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 фосфорилловую или фосфоно- или фосфиногруппу 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 A1, A2, B, C и в частности D), десатураз, элонгаз, ацилтрансфераз и т.д., из природных или синтетических предшественников.

Кроме того, подходящим фосфолипидом является любой фосфолипид, который присутствует в биологических мембранах и может быть экстрагирован с использованием полярных 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 A1 или A2, витамин E, витамин K, такой как витамин K1 или K2 или витамин D1 или D3, и т.д.

Менее растворимые амфифильные компоненты содержат или предпочтительно содержат синтетический фосфолипид, такой как миристолеоил, пальмитолеоил, петроселинил, петроселаидил, олеоил, элаидил, цис- или трансвакценоил, линолил, линоленил, линолаидил, октадекатетраеноил, гондоил, эйкозаеноил, эйкозациденоил, эйкозатриеноил, арахидонил, цис- или трансдокозаеноил, докозациденоил, докозатриеноил, докозатетраеноил, лауроил, тридеканоил, миристоил, пентадеканоил, гептадеканоил, стеароил или нонадеканоил, глицерофосфолипид или соответствующие производные с разветвленными цепями или соответствующее диалкиловое или сфингозиновое производное, гликолипид или другой диацил- или диалкил-фосфолипид.

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 фосфолипидом являются производное диацил- или диалкилглицерофосфэтаноламина и азополиэтоксилена, дидеканоилфосфатидилхолин или диацилфосфолигальтотрионамид.

Количество фосфолипида в составах согласно настоящему изобретению может находиться в диапазоне от примерно 0 до примерно 12 мас.%, от примерно 0,2 до примерно 10 мас.%, от примерно 0,6 до примерно 8 мас.%, от примерно 1,0 до примерно 7 мас.%, от примерно 1,5 до примерно 6 мас.%, от примерно 2 до примерно 4 мас.%, от примерно 3 до примерно 3,5 мас.% или примерно 0,7 мас.%, примерно 1,4 мас.%, примерно 3,4 мас.% или примерно 3,6 мас.%. Предпочтительно фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин.

Составы согласно настоящему изобретению могут содержать поверхностно-активное вещество. Термин "поверхностно-активное вещество" имеет обычное значение. Список значимых поверхностно-активных веществ и определений, касающихся поверхностно-активных веществ, приведен в Европейском патенте EP 0475160 A1 (см., например, с. с 6, 1. 5 по 14. 1.17) и в патенте США № 6165500 (см., например, столб, от 7, 1. 60 до 19, 1. 64), 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 г. 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 алканоил-, 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 нонаэтилендециловый 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 полиоксиэтиленмонолаурат (например, полисорбат 20 или Tween 20), полиоксиэтиленсорбитана моноолеат (например, полисорбат 80 или Tween 80), полиоксиэтиленсорбитана монолауролеилат, полиоксиэтиленсорбитана монопетроселинат, полиоксиэтиленсорбитана моноэлаидат, полиоксиэтиленсорбитана миристолеилат, полиоксиэтиленсорбитана пальмитолеинилат, полиоксиэтиленсорбитана 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-пальмитолеоилеиловые эфиры, простые полигидроксиэтилен-линолеоилеиловые эфиры, простые полигидроксиэтилен-4-, или 6-, или 8-, или 10-, или 12-лаурил, миристоил, пальмитоил, пальмитолеил, олеоил или линолеоилеиловые эфиры (серии Brij) или соответствующие сложные эфиры, полигидроксиэтиленлаурат, -мирилат, -пальмитат, -стеарат или -олеат, в частности полигидроксиэтилен-8-стеарат (Mugj 45) и полигидроксиэтилен-8-олеат, полиэтоксифирированное касторовое масло 40 (Cremophor EL), сорбитаномодлинноцепочечный жирный алкилат (серии Arlacel или Span), в частности сорбитана монолаурат (Arlacel 20, Span 20), длинноцепочечные 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 геп-тил-, октил- и нонил-бета-D-тиоглюкопиранозид; длинноцепочечные жирные производные различных углеводов, таких как пентозы, гексозы и дисахариды, в частности алкилглюкозиды и мальтозиды, такие как гексил-, гептил-, октил-, нонил- и децил-бета-D-глюкопиранозид или D-мальтопиранозид; кроме того, соли, такие как соли жирных кислот, в частности олеат, элаидат, линолеат, лаурат или мирилат, чаще в натрийсодержащей форме, лизофосфолипиды, n-октадецилен-глицерофосфатидиновую кислоту, октадециленфосфорилглицерин, 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 пальмитолеоил-фосфорилглицерин, n-длинноцепочечный жирный фосфорилсерин, такой как n-ацил-фосфорилсерин, в частности лаурил-, миристоил-, олеоил- или пальмитолеоил-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 в составах согласно настоящему изобретению представляет собой неионное поверхностно-активное вещество. Содержание поверхностно-активного вещества в составе

может составлять от примерно 0 до примерно 1 мас.%, от примерно 0,04 до примерно 0,8 мас.%, от примерно 0,06 до примерно 0,6 мас.%, от примерно 0,08 до примерно 0,4 мас.%, от примерно 0,1 до примерно 0,3 мас.%, от примерно 0,15 до примерно 0,2 мас.%, от примерно 0,1 до примерно 5 мас.%, от примерно 0,2 до примерно 3 мас.%, от примерно 0,3 до примерно 4 мас.%, от примерно 0,5 до примерно 10 мас.%, от примерно 1 до примерно 9 мас.%, от примерно 1,5 до примерно 7 мас.%, от примерно 2 до примерно 6 мас.% или от примерно 3 до примерно 8 мас.%. Неионное поверхностно-активное вещество может быть выбрано из группы, состоящей из: полиоксиэтиленсорбитанов (полисорбатные поверхностно-активные вещества), полигидроксиэтиленстеаратов или простых полигидроксиэтиленлауриловых эфиров (поверхностно-активные вещества Brij). Поверхностно-активное вещество может представлять собой полиоксиэтиленсорбитана 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 текучем состоянии в составах.

Составы согласно настоящему изобретению могут содержать только одно неионное поверхностно-активное вещество. Составы согласно настоящему изобретению могут содержать только один фосфолипид. Составы согласно настоящему изобретению могут содержать только одно неионное поверхностно-активное вещество и только один фосфолипид. Составы согласно настоящему изобретению могут содержать одно или более одного поверхностно-активного вещества и/или один или более одного фосфолипида, например независимо одно, два, три, четыре поверхностно-активных вещества или более и/или один, два, три, четыре фосфолипида или более.

Составы согласно настоящему изобретению могут иметь диапазон отношений липида/фосфолипида к поверхностно-активному веществу. Отношения могут быть выражены в пересчете на моли (моль липида/моль поверхностно-активного вещества или моль фосфолипида/моль поверхностно-активного вещества). Они также могут быть выражены в % по массе. Массовое отношение липида или фосфолипида к поверхностно-активному веществу в составе может составлять от примерно 20:1 до примерно 5:1, от примерно 15:1 до примерно 10:1, от примерно 12:1 до примерно 9:1, от примерно 18:1 до примерно 14:1. В частности, массовое отношение липида или фосфолипида к поверхностно-активному веществу в составе может составлять примерно 8:1, примерно 9:1, примерно 10:1, примерно 15:1 или примерно 16:1. Липид или фосфолипид могут отсутствовать, т.е. отношение составляет 0:1. Поверхностно-активное вещество может отсутствовать, т.е. отношение составляет 1:0. Предпочтительно все деформируемые коллоидные частицы в составе согласно настоящему изобретению имеют одинаковое отношение липида или фосфолипида к поверхностно-активному веществу.

Составы 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. ТА может составлять 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%. ТА может составлять 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15 или 20%.

Мольное отношение липида или фосфолипида к поверхностно-активному веществу в составах согласно настоящему изобретению может составлять от примерно 1:3 до примерно 30:0, от примерно 1:3 до примерно 30:1, от примерно 1:2 до примерно 30:1, от примерно 1:1 до примерно 30:0, от примерно 1:1 до примерно 30:1, от примерно 2:1 до примерно 20:0, 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 составе может составлять от примерно 1:2 до примерно 10:1. Мольное 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.

Выбранные диапазоны общего количества липида или фосфолипида и отношения липида или фосфолипида к поверхностно-активному веществу (моль/моль) в составах согласно настоящему изобретению описаны ниже в табл. 2:

Таблица 2

Общее количество и отношение 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 1,72
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 1,25 до 1,75
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

Составы согласно настоящему изобретению могут необязательно содержать один или более следующих ингредиентов: соразтворители, хелатообразующие агенты, буферы, антиоксиданты, консерванты, микробициды, смягчающие вещества, увлажнители, смазывающие вещества и загустители. Предпочтительные количества необязательных компонентов описаны в следующей табл. 3.

Таблица 3

	Молярная концентрация (М) или	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	
Пальмитиласкорбат		0,01-1
Токоферол-ПЭГ		0,5-5
<i>Вторичный (хелатообразующий агент)</i>		
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 фосфолипида.

Состав согласно настоящему изобретению, как правило, получают и/или вводят в водной среде. Состав можно получать с применением соразтворителей, таких как низшие спирты, или без них. Состав согласно настоящему изобретению также может содержать полярную жидкую среду. Состав может иметь форму раствора, суспензии, эмульсии, крема, лосьона, мази, геля, состава для распыления, пленкообразующего раствора или лака. Предпочтительно состав согласно настоящему изобретению имеет форму геля.

Состав согласно настоящему изобретению может включать буфер, чтобы регулировать pH водного раствора 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 составы содержат один или более буферов, выбранных из группы, состоящей из додекагидрата гидроортофосфата натрия, безводного гидроортофосфата натрия, дегидрата дигидроортофосфата натрия, додекагидрата дигидроортофосфата натрия и фосфатного буфера, например фосфатного буфера (pH 6,7).

"Микробицид" или "противомикробный" агент обычно добавляют для уменьшения числа бактерий

в фармацевтических составах. 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 феноалкециния, такие как бромид фенододециния, хлорид цетилпиридиния и другие соли; кроме того, соединения ртути, такие как ацетат, борат или нитрат фенолртути, тиомерсал, хлоргексидин или его глюконат, или любые соединения, имеющие активность антибиотика, биологического происхождения или любые подходящие смеси.

Примерами "антиоксидантов" являются бутилгидроксианизол или бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT) 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 (TBHQ), пропилгаллат (PG), 1-О-гексил-2,3,5-триметилгидрохинон (HTHQ); 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, сиринговая кислота, эллаговая кислота, салициловая кислота, нордигидрогваяретовая кислота (NDGA), эвгенол); токоферолы (включая токоферолы (альфа, бета, гамма, дельта) и их производные, такие как токоферилацетат (например, ацетат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, линолеат и т.д. или любой другой подходящий токофериллипоат), токоферил-РОЕ-сукцинат; тролок 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, тиомочевину; 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 диогистидина, триазолы; танины, коричную кислоту, гидроксикоричные кислоты и их сложные эфиры (кумаровые кислоты и сложные эфиры, кофейную кислоту и ее сложные эфиры, феруловые кислоты, (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 тетралкилтиурама; фитиновую кислоту, производные стероидов (например, U74006F); метаболиты триптофана (например, 3-гидроксикинурунин, 3-гидроксиантралиловую кислоту) и органические халькогениды.

"Загустители", которые применяют для увеличения вязкости фармацевтических составов, могут быть выбраны из фармацевтически приемлемых гидрофильных полимеров, таких как частично этерифицированные производные целлюлозы, содержащие карбоксиметил-, гидроксипропил-, гидроксипропилметил- или метилцеллюлозу; полностью синтетические гидрофильные полимеры, такие как полиакрилаты (например, Carbopol®, в частности карбопол 974P), полиметакрилаты, поли(гидроксипропил)-, поли(гидроксипропил)-, поли(гидроксипропилметил)метакрилат, полиакрилонитрил, метилаллил-сульфонат, полиэтилены, полиоксиэтилены, полиэтиленгликоли, полиэтиленгликоль-лактид, полиэтиленгликоль-диакрилат, поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, поли(пропилметакриламид), поли(пропиленфумарат-этиленгликоль), полоксамеры, полиаспартамид (поперечно-сшитый гидразин), гиалуроновая кислота, силикон; природные камеди, включая альгинаты, каррагинан, гуаровую камедь, желатин, трагакант, (амидированный) пектин, ксантан, хитозан, коллаген, агарозу; их смеси и производные или сополимеры и/или другие фармацевтически или, по меньшей мере, биологически приемлемые полимеры. Предпочтительно загустители, применяемые в составах согласно настоящему изобретению, могут быть выбраны из Carbopol® (Carbopol® 974P NF), метилцеллюлозы (Metolose SM 4000), Keltrol CG-T (ксантановая камедь для личного применения), Xantural 11k (ксантановая камедь для фармацевтического применения), гидроксипропилэтилцеллюлозы, Genuvisco CG-131 (каррагинановая камедь), Kelcogel (геллановая камедь), SucraClear HC-31 (целлюлозная камедь, каррагинан, камедь *Setonia siliqua*, сахароза), Sucrathix VX (микрористаллическая целлюлоза, целлюлозная камедь, ксантановая камедь), Lubrajel (глицерилакрилат/акриловая кислота) или хитозан.

Один из особенно предпочтительных составов согласно настоящему изобретению содержит нерастворимые агрегаты или мицеллы хлоргексидина или его соли, предпочтительно хлоргексидина диглюко-

ната, совместно с пустыми деформируемыми коллоидными частицами, предпочтительно с пустыми Sequessome™, и деформируемые коллоидные частицы, предпочтительно Tethersome, к которым прикреплен стеарат цинка.

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

Особенно предпочтительный состав содержит миристилсалицилат или тридецилсалицилат, растворенный в непрерывной фазе, и деформируемые коллоидные частицы, предпочтительно Tethersome, к которым прикреплен миристилсалицилат или тридецилсалицилат. Предпочтительно производное токоферола также прикреплено к указанным деформируемым коллоидным частицам. Указанная композиция дополнительно содержит второй тип деформируемых коллоидных частиц, предпочтительно Tethersome, к которым прикреплены пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат. Токоферол может содержаться в непрерывной фазе состава.

Другой особенно предпочтительный состав содержит глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат, растворенные в непрерывной фазе, и деформируемые коллоидные частицы, предпочтительно Tethersome, к которым прикреплены пальмитоиласкорбат и токофериллинолеат.

Дополнительный особенно предпочтительный состав 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.

Другая особенно предпочтительная композиция содержит кофеин, растворенный в непрерывной фазе, и деформируемые коллоидные частицы, предпочтительно Tethersome, к которым предпочтительно прикреплены пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат. Кроме того, указанная композиция содержит два дополнительных типа деформируемых коллоидных частиц, первый, к которому прикреплен пальмитоилтрипептид-1, и второй, к которому прикреплен пальмитоилтетрапептид-7. Предпочтительно композиция содержит токоферол в отдельной фазе. Небольшое количество токоферола может быть заключено в полости деформируемых коллоидных частиц. Один из вариантов реализации указанного состава приведен в примере 6.

Дополнительный особенно предпочтительный состав содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие тридецилсалицилат и/или альфа-токоферол. Тридецилсалицилат предпочтительно прикреплен к коллоидным частицам. Альфа-токоферол может содержаться в непрерывной фазе составов (т.е. не образует ассоциаты с коллоидными частицами), и некоторая часть может быть заключена в полости коллоидных частиц. Кроме того, указанная композиция содержит дополнительный тип деформируемых коллоидных частиц, содержащий пальмитоиласкорбиновую кислоту, токофериллинолеат и/или альфа-токоферол. Пальмитоиласкорбиновая кислота и токофериллинолеат предпочтительно прикреплены к коллоидной частице. Альфа-токоферол может содержаться в непрерывной фазе составов (т.е. не образуют ассоциаты с коллоидными частицами), и некоторая часть может быть заключена в полости коллоидных частиц. Один из вариантов реализации указанного состава приведен в примере 7.

Далее изобретение будет описано при помощи следующих примеров и фигур, на которых:

на фиг. 1 показана структура коллоидной частицы (везикулы или Sequessome™/Transfersome™/Tethersome) согласно настоящему изобретению. Сферический двойной слой может содержать поверхностно-активное вещество или липид или поверхностно-активное вещество и липид. Как можно увидеть, на указанной диаграмме двойной слой имеет ширину в две молекулы;

на фиг. 2 показан типовой состав согласно первому аспекту изобретения. Указанный состав содержит коллоидную дисперсию (или промежуточный агент Sequessome™/Transfersome™/Tethersome), содержащую коллоидные частицы, где коллоидная дисперсия содержит коллоидные частицы, содержащие целевой агент (ЦА) (например, пептид, аскорбиновую кислоту или цинк), и ЦА, который не образует ассоциаты с коллоидными частицами (например, хлоргексидин или капсаицин);

на фиг. 3 приведена таблица, в которой сведены данные о предложенных составах 1-4;

на фиг. 4 показано изменение уровня кожного сала по сравнению с исходным уровнем в день 0 (=100%);

на фиг. 5 показано изменение в процентах количества комедонов по сравнению с количеством в день 0 (100%);

на фиг. 6 показано изменение в процентах количества прыщей по сравнению с количеством в день 0 (100%);

на фиг. 7 показано уменьшение измеряемого объема морщин и уменьшение мелких и глубоких морщин после лечения двумя типами составов согласно настоящему изобретению;

на фиг. 8 приведено сравнение снижения объема морщин (в процентах от объема на исходном уровне на неделе 0) после лечения составом согласно настоящему изобретению, продуктом ведущей торговой марки, изготавливаемым в Великобритании (рыночный продукт), и контролем;

на фиг. 9 приведено сравнение снижения воспринимаемого размера глубоких и мелких морщин (в

процентах от объема на исходном уровне на неделе 0) после лечения составом согласно настоящему изобретению, продуктом ведущей торговой марки, изготавливаемым в Великобритании (рыночный продукт), и контролем; и

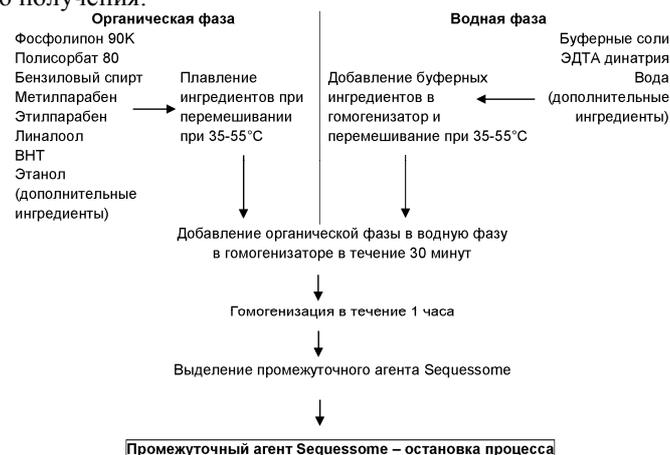
на фиг. 10 приведено сравнение уменьшения темных кругов вокруг глаз (в процентах от объема на исходном уровне на неделе 0) после лечения составом согласно настоящему изобретению, продуктом ведущей торговой марки, изготавливаемым в Великобритании (рыночный продукт), и контролем.

Примеры

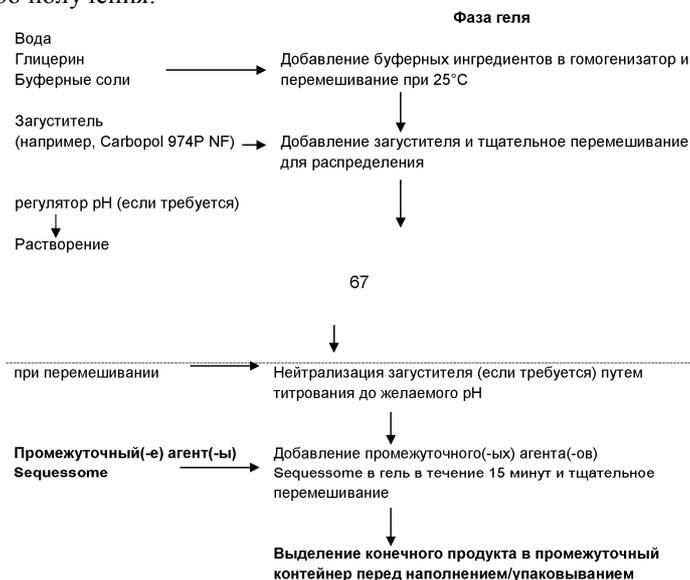
Пример 1. Способ получения.

Упрощенный общий способ получения составов согласно настоящему изобретению приведен далее. На первой стадии получают коллоидные дисперсии, содержащие деформируемые коллоидные частицы (например, промежуточный агент Sequeosome™, промежуточный агент Transfersome™ или промежуточный агент Tethersome). Каждую из указанных коллоидных дисперсий получают из "органической фазы", содержащей растворимые в спирте компоненты, и "водной фазы", состоящей из растворимых в воде компонентов. На второй стадии получают фазу геля (загустителя), в которой распределена(-ы) коллоидная(-ые) дисперсия(-и). Во время указанной второй стадии вводят более одного типа коллоидных дисперсий (где каждый тип содержит различные ЦА (или "дополнительные" ингредиенты), ассоциированные с коллоидными частицами для придания им уникальных характеристик), в результате чего конечный загущенный продукт представляет собой смесь одного или более отдельных типов везикул (или коллоидных частиц). ЦА или "дополнительные" ингредиенты могут включать стеарат цинка, пальмитоиловые пептиды, пальмитоиласкорбиновую кислоту (РАА), миристилсалицилат, тридецилсалицилат, витамин D или витамин E и т.д. ("прикрепленные" ингредиенты). При желании на второй стадии получения в фазу геля можно добавлять ЦА, не ассоциированный с коллоидными частицами. При желании первую фазу способа получения можно проводить в таком порядке, при котором получают один или более составов, содержащих коллоидные дисперсии, содержащие коллоидные частицы без каких-либо ЦА, и затем к каждому составу добавляют ЦА (прикрепленный к [фосфо]липиду или поверхностно-активному веществу). Вторую фазу в геле затем проводят, как описано выше.

Первичный способ получения:



Вторичный способ получения:



Пример 2. Предложенные составы.

Предложенный состав 1

Органическая фаза – промежуточный агент 1600ppm PAA	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
SPC	4,12200
Этанол	2,19660
ВНТ	0,01200
Метил-4-гидроксibenзоат	0,15000
Этил-4-гидроксibenзоат	0,15000
Бензиловый спирт	0,31500
Полисорбат 80	0,40800
PAA	0,09600
Линалоол	0,06000
Органическая фаза, всего	7,50960
Водная фаза - промежуточный агент 1600ppm PAA	
Метабисульфит натрия	0,03000
Лимонная кислота	0,04320
ЭДТА Na	0,06000
Гидрофосфат ди-Na 12H ₂ O	0,17280
Вода	27,18420
Водная фаза, всего	27,49020
Промежуточный агент Tethersome с PAA, общее количество	34,99980
Органическая фаза – промежуточный агент 300ppm тетрапептида	
SPC	1,37400
Этанол	0,74120
ВНТ	0,0040
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
Лимонная кислота	0,01440
ЭДТА Na	0,02000
Гидрофосфат ди-Na 12H ₂ O	0,05760
Вода	9,06140
Водная фаза, всего	9,16340
Промежуточный агент Tethersome с тетрапептидом, всего	11,66660
Органическая фаза – промежуточный агент 300ppm трипептида	
SPC	1,37400
Этанол	0,74120
ВНТ	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 трипептида	
Метабисульфит натрия	0,01000

Лимонная кислота	0,01440
ЭДТА Na	0,02000
Гидрофосфат ди-Na 12H2O	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	0,11300
Carborol 974P	0,75000
Глицерин	3,00000
Лимонная кислота	0,05600
Гидрофосфат ди-Na 12H2O	0,24200
Вода	37,50600
Фаза геля, всего	41,66700
Всего	100,00000

Предложенный состав 2

Органическая фаза – промежуточный агент	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
1600ppm PAA	
SPC	2,06100
Этанол	1,09830
ВНТ	0,00600
Метил-4-гидроксибензоат	0,07500
Этил-4-гидроксибензоат	0,07500
Бензиловый спирт	0,15750
Пописорбат 80	0,20400
PAA	0,04800
Линалоол	0,03000
Органическая фаза, всего	3,75480
Водная фаза - промежуточный агент 1600ppm PAA	
Метабисульфит натрия	0,01500
Лимонная кислота	0,02160
Гидрофосфат ди-Na 12H2O	0,08640
Вода	13,62210
Водная фаза, всего	13,74510
Промежуточный агент Tethersome с PAA, всего	17,49990
Органическая фаза – промежуточный агент 300ppm тетрапептида	
SPC	0,68700
Этанол	0,37060
ВНТ	0,00200
Метил-4-гидроксибензоат	0,02500
Этил-4-гидроксибензоат	0,02500
Бензиловый спирт	0,05250
Пописорбат 80	0,07650
Пальмитоилпептид	0,00300
Линалоол	0,01000
Органическая фаза, всего	1,25160
Водная фаза - промежуточный агент 300ppm тетрапептида	
Метабисульфит натрия	0,00500
Лимонная кислота	0,00720
Гидрофосфат ди-Na 12H2O	0,02880
Вода	4,54070
Водная фаза, всего	4,58170
Промежуточный агент Tethersome с тетрапептидом, всего	5,83330
Органическая фаза – промежуточный агент 300ppm трипептида	
SPC	0,68700
Этанол	0,37060
ВНТ	0,00200
Метил-4-гидроксибензоат	0,02500
Этил-4-гидроксибензоат	0,02500
Бензиловый спирт	0,05250

Полисорбат 80	0,07650
Пальмитоилпептид	0,00300
Линалоол	0,01000
Органическая фаза, всего	1,25160
Водная фаза - промежуточный агент	
300ppm трипептида	
Метабисульфит натрия	0,00500
Лимонная кислота	0,00720
Гидрофосфат ди-На 12Н2О	0,02880
Вода	4,54070
Водная фаза, всего	4,58170
Промежуточный агент Tethersome с трипептидом, всего	5,83330
Органическая фаза – промежуточный агент со стеаратом цинка	
SPC	3,43500
Этанол	1,82850
ВНТ	0,01000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Этил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Бензиловый спирт	0,26250
Полисорбат 80	0,34000
Стеарат цинка	0,08200
Линалоол	0,05000
Органическая фаза, всего	6,25800
Водная фаза - промежуточный агент со стеаратом цинка	
Метабисульфит натрия	0,02500
Лимонная кислота	0,03600
Гидрофосфат ди-На 12Н2О	0,14400
Вода	22,70350
Водная фаза, всего	22,90850
Промежуточный агент Tethersome с цинком, всего	29,16650
Общее количество промежуточных агентов Tethersome	58,33300
Фаза геля - конечный продукт	
Гидроксид натрия	0,11300
Carborol 974P	0,75000
Глицерин	3,00000
Лимонная кислота	0,05600
Гидрофосфат ди-На 12Н2О	0,24200
Вода	37,50600
Фаза геля, всего	41,66700
Всего	100,00000

Предложенный состав 3

Органическая фаза – пустой промежуточный агент Sequessome	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 Sequessome	
Дигидрофосфат Na 2Н2О	0,22200
Гидрофосфат ди-На 12Н2О	0,38600
Вода	34,02100
Водная фаза, всего	34,62900
Пустой промежуточный агент Sequessome, 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	
Дигидрофосфат Na 2H2O	0,22200
Гидрофосфат ди-Na 12H2O	0,38600
Вода	34,02100
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	0,30000
Carborol 974P	1,00000
Глицерин	3,00000
Вода	14,17900
Фаза геля, всего	18,47900
Всего	100,00000

Предложенный состав 4

Органическая фаза – пустой промежуточный агент Sequeosome	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
Фосфатидилхолин сои (SPC)	3,43500
Этанол	1,82550
ВНА	0,01000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Этил-4-гидроксibenзоат	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-Na 12H2O	0,14400
Вода	22,72850
Водная фаза, всего	22,90850
Пустой промежуточный агент Sequeosome, всего	29,16650
Органическая фаза – промежуточный агент со стеаратом цинка	
Фосфатидилхолин сои SPC	3,43500
Этанол	1,74350
ВНА	0,01000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Этил-4-гидроксibenзоат	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 12H2O	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-На 12Н ₂ О	0,24200
Метилцеллюлоза (4000 сПз, 88000 ММ)	1,75000
Глицерин	3,00000
Вода	36,00600
Фаза геля, всего	40,16700
Диглюконат хлоргексидина	1,50000
Всего	100,00000

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

Проводили сравнение эффективности состава 4 и второго состава ("состав 4.2") с контрольным продуктом в отношении возможности контролирования уровня кожного сала и уменьшения области распространения угревой сыпи у индивидуумов, предрасположенных к угревой сыпи.

Предложенные составы (n=36 и n=37) содержали пустые Sequeosome™ и Tethersome с прикрепленными к ним цинком и другие вспомогательные вещества, включая хлоргексидин в качестве противомикробного консерванта. Sequeosome™ в двух составах имели различные отношения SPCTween (полисорбат) для оценки влияния этого параметра на эффективность продукта. Контрольный продукт не содержал везикулы, цинк или хлоргексидин (n=20).

Обзор данных.

В исследовании проводили оценку эффективности и безопасности лечения составом 4 и составом 4.2 по сравнению с плацебо (контроль) у здоровых добровольцев с жирной и предрасположенной к образованию пятен кожей, состояние которой подтверждал ассистент клинического исследования перед включением в исследование.

Оценку добровольцев проводили в центре в дни 3, 7, 14 или 21 или получали полностью субъективные данные на дому.

Всего 224 добровольца завершали 3-недельное исследование: 37 получали состав 4, 36 получали состав 4.2 и 20 - плацебо. Объективная оценка включала измерение уровня кожного сала на лице, фотографирование Visia CR (которое использовали для оценки размера пор и гладкости кожи) и подсчет очагов повреждения (комедонов, микрокист, папул и прыщей). Субъективную оценку проводили с использованием опросника самовосприятия (SPQ).

Уровень кожного сала снижался более чем на 20% по сравнению с исходным уровнем после 1 недели применения состава 4 и более чем на 50% после 3-недельного лечения (см. фиг. 4). В опубликованных данных продемонстрировано, что снижение выработки кожного сала на 30-50% коррелирует со снижением симптомов угревой сыпи.¹ Количество комедонов (заблокированных пор) также снижалось при применении состава 4: на 50% от исходного уровня через 1 неделю и более чем на 80% через 3 недели (см. фиг. 5). Важно отметить, что число прыщей уменьшалось на 90% от исходного уровня через 1 неделю, и они фактически исчезали после 3-недельного лечения (см. фиг. 6).

Указанные объективные измерения дополнительно подтверждали результатами субъективной оценки. Дополнительным субъектам давали составы на пробу и опросники для заполнения, при этом размер выборки для каждой группы возрастал до 102 субъектов, среди которых:

- 82% сообщали об уменьшении боли в пятнах,
- 80% утверждали, что кожа стала менее лоснящейся,
- 76% ощущали уменьшение черных угрей,
- 75% сообщали об уменьшении отека в пятнах,
- 75% отмечали, что пятна повторно не появлялись.

Состав 4 хорошо переносился, сообщения об НЯ отсутствовали, эритему в исследуемом участке не наблюдали.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что состав 4 является очень эффективным при лечении угревой сыпи. Снижение уровня кожного сала и пятен и черных угрей через 21 день также подтверждает действие состава 4 при предупреждении дальнейшего повторного появления симптомов.

Как уже было отмечено, результаты объективных измерений продемонстрировали, что по сравнению с контрольным продуктом исследуемые продукты:

- значительно снижали уровень кожного сала на поверхности кожи (до 50%);
- значительно уменьшали комедоны;
- значительно уменьшали число папул и прыщей.

Таблица 4

Общие результаты

Результат объективной оценки	Состав 4.2	Состав 4
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%
Результаты субъективной оценки: % согласных / полностью согласных		
Продукт уменьшал черные угри	64,7%	76,5%
Продукт останавливал повторное появление пятен	69,6%	74,5%
Уменьшение боли в пятнах (при касании)	66,7%	82,4%
Уменьшение отека 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%

Полученные результаты подтверждают многофункциональность состава. Предполагает, что коллоидные частицы в составах способствуют удалению избытка кожного сала с поверхности кожи и при этом, проходя через кожу, они переводят хлоргексидин, присутствующий в растворе, в структуру кожу и тем самым уничтожают бактерии. Прикрепленный цинк также может участвовать в снижении выработки кожного сала и/или противомикробной функции.

Способы.

Таблица 5

Общий протокол

Название:	Исследование использования здоровыми добровольцами для изучения эффективности в отношении пятен на коже двух исследуемых составов путем объективного инструментального измерения уровня кожного сала и субъективной визуальной оценки распространения очагов повреждения по сравнению с плацебо после 3-недельного использования
Дизайн исследования:	Простое слепое, внутригрупповое сравнительное
Исследуемые группы:	Состав 4.2. CBL-DERM-14-005-E Состав 4. CBL-DERM-006-F Два исследуемых состава были идентичными за исключением того, что коллоидные частицы имели незначительно отличающееся отношение SPC:Tween Контроль: плацебо. CBL-DERM-14-007/8-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 составы.

1. Состав 4.2 И состав 4 (CBL-DERM-14-005-E и CBL-DERM-006-F).

Фосфатидилхолин сои,
бутилгидроксианизол,
этанол,
стеарат цинка,
метил-4-гидроксибензоат,
этил-4-гидроксибензоат,
бензиловый спирт,
полисорбат 80,
хлоргексидина диглюконат,
моногидрат лимонной кислоты,
безводный гидроортофосфат динатрия,
гидроксид натрия,
карбопол 974p,

глицерин,
линалоол,
вода.

Применяемое количество каждого компонента показано ниже в таблицах. Состав 4 (CBL-DERM-14-006-F) был таким же, что и предложенная композиция, приведенная для предложенного выше состава 4, с тем исключением, что состав 4 (CBL-DERM-14-006-F) содержал карбопол вместо метилцеллюлозы (но в том же количестве) и 0,11300 г гидроксида натрия (количество воды в фазе геля изменено соответствующим образом).

2. Контроль (CBL-DERM-14-007/8-P).

Метил-4-гидроксibenзоат,
этил-4-гидроксibenзоат,
моногидрат лимонной кислоты,
додекагидрат гидроортофосфата динатрия,
гидроксид натрия,
карбопол 974р (карбомер),
вода.

Общая информация о составах.

Общее описание состава 4 (CBL-DERM-14-006-F)

Ингредиент	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
SPC (масса сухого вещества)	6,870
Полисорбат 80	0,850
Бензиловый спирт	0,525
Метил-4-гидроксibenзоат	0,250
Этил-4-гидроксibenзоат	0,250
Бутилгидроксианизол	0,020
Линалоол	0,100
Гидрофосфат динатрия 12 H ₂ O	0,530
Моногидрат лимонной кислоты	0,128
Глицерин	3,000
Этанол	3,569
Гидроксид натрия	0,113
Carbopol 974P NF	0,750
Вода	81,463
Целевой агент, – прикрепленный к Tethersome	
Стеарат цинка	0,082
Целевой агент, – содержащийся в непрерывной фазе	
Хлоргексидина диглюконат (20% раствор) **	1,5
pH	5,5

** - % для соли.

Общее описание состава 4.2 (CBL-DERM-14-005-E)

Ингредиент	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
SPC (масса сухого вещества)	7,146
Полисорбат 80	0,472
Бензиловый спирт	0,525
Метил-4-гидроксibenзоат	0,250
Этил-4-гидроксibenзоат	0,250
Бутилгидроксианизол	0,020
Линалоол	0,100
Гидрофосфат динатрия 12 H ₂ O	0,530
Моногидрат лимонной кислоты	0,128
Глицерин	3,000
Этанол	3,418
Гидроксид натрия	0,113
Carbopol 974P NF	0,750
Вода	81,716
Целевой агент, – прикрепленный к Tethersome	
Стеарат цинка	0,082
Целевой агент, – содержащийся в непрерывной фазе	
Хлоргексидина диглюконат (20% раствор) **	1,5
pH	5,5

** - % для соли.

Общее описание контроля (CBL-DERM-14-007/8-P)

Ингредиент	Количество, требуемое на 100 г конечного продукта (г)
SPC (масса сухого вещества)	
Полисорбат 80	
Бензиловый спирт	
Метил-4-гидроксibenзоат	0,250
Этил-4-гидроксibenзоат	0,250
Бутилгидроксианизол	
Линалоол	
Гидрофосфат динатрия 12H ₂ O	0,530
Моногидрат лимонной кислоты	0,128
Глицерин	
Этанол	
Гидроксид натрия	0,150
Carborol 974P NF	1,000
Вода	97,692
Целевой агент, – прикрепленный к Tethersome	
Стеарат цинка	
Целевой агент, – содержащийся в непрерывной фазе	
Хлоргексидина диглюконат (20% раствор) **	
pH	5,5

** - % для соли.

Подробная информация о составах.

Состав 4 (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-гидроксibenзоат	0,12500
Этил-4-гидроксibenзоат	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-Na 12H ₂ O	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-гидроксibenзоат	0,12500
Этил-4-гидроксibenзоат	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-На 12Н2О	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-На 12Н2О	0,24200
Гидроксид натрия	0,11300
Sarborol 974P	0,75000
Глицерин	3,00000
Вода	36,00600
Фаза геля, всего	40,16700
Хлоргексидина диглюконат	1,50000
Всего	100,00000

Состав 4.2 (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 Sequessome и Tethersome	81,52100
Фаза геля - конечный продукт	
Гидроксид натрия	0,11300
Сагборол 974Р	0,75000
Глицерин	3,00000
Вода	13,11600
Фаза геля, всего	16,97900
Хлоргексидина диглюконат	1,50000
Всего	100,00000

Результаты.

Объективно измеряемые параметры.

Уменьшение уровня кожного сала.

Таблица 6

Среднее уменьшение индекса уровня кожного сала относительно дня 0.
Отрицательный индекс указывает на увеличение уровня кожного сала

	n	День 3	День 7	День 14	День 21
Состав 4.2	36	20,47	34,94	71,64	90,11
Состав 4	37	14,51	36,30	85,35	98,49
Контроль	20	-21,30	-48,60	-40,35	-44,95
1 и 2	знач. p	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

Для всех временных точек оба исследуемых состава значительно снижали уровень кожного сала по сравнению с контролем с $p < 0,1\%$. В день 3 состав 4.2 давал лучшие результаты по сравнению с составом 4 с $p < 0,02$. Значительные различия в эффективности двух исследуемых составов во все последующие моменты времени отсутствовали.

К дню 21 оба исследуемых состава понижали средний уровень кожного сала менее чем до 50% от начального значения (см. фиг. 4).

Уменьшение комедонов.

Таблица 7

Среднее уменьшение количества комедонов относительно дня 0.
Положительный индекс указывает на увеличение комедонов

	n	День 3	День 7	День 14	День 21
Состав 4.2	36	-1,44	-2,31	-2,92	-3,44
Состав 4	37	-1,14	-1,97	-2,84	-3,38
Контроль	20	1,20	1,30	1,25	0,35
1 и 2	знач. p	0,414	0,468	0,903	0,934
1 и 2	в t-	2,35E-06	2,98E-06	4,66E-05	6,63E-04
1 и 2	тесте	1,08E-07	2,93E-05	7,20E-05	8,97E-05

Для всех временных точек оба исследуемых состава значительно уменьшали комедоны по сравнению с контролем с $p < 0,1\%$. Значительные различия эффективности двух исследуемых составов во все моменты времени отсутствовали (см. фиг. 5).

Уменьшение папул.

Таблица 8

Анализ прогрессирования у участников, которые имели прыщи в день 0

	n	День 0	День 3	День 7	День 14	День 21
Состав 4.2	5	13	5	1	0	0
Состав 4	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 9

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

	Д3 и Д0	Д7 и Д0	Д14 и Д0	Д21 и Д0
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 состав 4.2 давал 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 составом 4, $@ < 5\%$ в день 7. Состав 4 давал лучший результат по сравнению с контролем, $@ < 10\%$ в день 7.

Уменьшение прыщей.

Таблица 10
Уменьшение числа прыщей относительно дня 0. Положительный индекс указывает на увеличение числа прыщей

	n	День 3	День 7	День 14	День 21
Состав 4.2	36	-1,28	-1,97	-2,11	-2,17
Состав 4	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

Для всех временных точек, начиная от дня 3 до дня 14, оба исследуемых состава значительно уменьшали число прыщей по сравнению с контролем с $p < 0,1\%$. В день 21 состав 4.2 по-прежнему давал лучший результат по сравнению с контролем с $p < 2,0\%$; состав 4 давал лучший результат по сравнению с контролем с $p < 10\%$. Статистические различия эффективности двух исследуемых составов во все моменты времени отсутствовали (см. фиг. 6).

Ссылки.

1. 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. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09878.

Пример 4: Исследование омоложения. Общее описание исследований и результатов.

Краткое описание.

Проводили два испытания новых продуктов для оценки эффективности и ощущения и восприятия потребителями. См. фиг. 7-10.

PROAWR1: исследование использования на дому, в котором продемонстрировано субъективное и объективное улучшение морщин и внешнего вида кожи после лечения двумя различными составами, содержащими одинаковые ингредиенты, применяемые согласно трем различным режимам.

PROAWR2: исследование использования на дому в трех параллельных группах предпочтительного состава и режима по сравнению с реализуемым на рынке продуктом сравнения (реализуемый на рынке продукт A) и контролем (плацебо).

Составы, исследуемые в двух испытаниях, содержали одинаковые ингредиенты, полученные путем перемешивания смеси везикул на основе Sequeosome (т.е. коллоидных частиц), некоторые из которых имели дополнительные фрагменты, прикрепленные к мембране везикулы.

Основные результаты.

PROAWR1.

У 100% участников, следующих всем трем режимам, отмечали поддающееся измерению уменьшение размера морщин после первой недели.

Средний индекс уменьшения размера морщин относительно показателя, измеренного на исходном уровне, и уменьшение морщин относительно индекса на исходном уровне были значительными ($p < 0,001$), начиная с первой недели.

Среднее снижение фактического размера морщин составляло 17,46% на неделе 12; средний индекс Глогау (внешний вид) снижался на 25,86% за указанный период.

По результатам субъективной оценки:

100% сообщали, что по ощущениям кожа становилась более гладкой и здоровой и выглядела и ощущалась более объемной через 8 недель.

Более 90% сообщали о том, что кожа выглядела более гладкой и здоровой, по ощущениям становилась более эластичной, и что мешки и круги под глазами уменьшались

80,8% участников заявляли, что через 8 недель их кожа начинала выглядеть моложе на 5-15 лет; 50% заявляли, что их кожа начинала выглядеть моложе на 10-15 лет.

PROAWR2.

Для всех трех оцениваемых независимо показателей (фактический размер морщин, состояние мелких и глубоких морщин и состояние темных кругов вокруг глаз).

Исследуемый состав и коммерческий продукт (рыночный продукт A) давали значительно улучшенные результаты по сравнению с контролем по всем трем показателям - в контрольной группе улучшения не наблюдали.

Исследуемый состав имел равную эффективность с рыночным коммерческим продуктом (рыночный продукт A).

PROAWR1. Исследование использования на дому, в котором продемонстрировано улучшение состояния морщин и внешнего вида кожи после введения состава согласно настоящему изобретению здоровым субъектам с состаренной и истонченной кожей.

Краткое описание.

Проводили испытание двух омолаживающих составов, соответствующих предложенному составу 1, в "разбавленной" и "концентрированной" форме. В концентрированном варианте прикрепленный аскорбат и прикрепленные пептиды содержались в удвоенной концентрации по сравнению с разбавленным

вариантом.

Задачей указанного начального исследования являлась оценка эффективности включения указанных прикрепленных фрагментов в составы и возможного влияния их концентрации и режима нанесения на объективные характеристики и субъективное восприятие участниками исследования.

Исследовали три режима:

Разбавленный состав: наносили два раза в день на всю поверхность лица и шеи.

Концентрированный состав: наносили один раз в день на выбранные мелкие и глубокие морщины.

Комбинация: участники, следовавшие этому режиму, использовали оба продукта, как указано выше.

Результаты показали, что в комбинированном способе лечения

у 100% участников, следующих всем трем режимам, отмечали поддающееся измерению уменьшение размера морщин после первой недели;

средний индекс уменьшения размера морщин относительно показателя, измеренного на исходном уровне, и уменьшение морщин относительно индекса на исходном уровне были значительными ($p < 0,001$), начиная с первой недели;

среднее снижение фактического размера морщин составляло 17,46% на неделе 12; средний индекс Глогау (внешний вид) снижался на 25,86% за указанный период.

По результатам субъективной оценки

100% сообщали, что по ощущениям кожа становилась более гладкой и здоровой и выглядела и ощущалась более объемной через 8 недель;

более 90% сообщали о том, что кожа выглядела более гладкой и здоровой, по ощущениям становилась более эластичной, и что мешки и круги под глазами уменьшались;

80,8% участников заявляли, что через 8 недель их кожа начинала выглядеть моложе на 5-15 лет; 50% заявляли, что их кожа начинала выглядеть моложе на 10-15 лет.

Таблица 11

Общий протокол

Название:	Рандомизированное исследование использования на дому в трех параллельных группах из 30 здоровых добровольцев с морщинами для оценки эффективности двух омолаживающих продуктов и одной схемы омоложения.		
	Простое слепое внутригрупповое сравнительное исследование с нанесением на все лицо.		
Исследуемые группы:	Группа	Исследуемый продукт	Режим
	Группа 1. n=26	DH3943	Использовали два раза в день утром и вечером, нанося ровный слой на лицо и шею
	Группа 2. n=27	DH3942	Наносили один раз в день вечером на выбранные мелкие или глубокие морщины
	Группа 3. n=26	DH3943 и DH3942	Наносили DH 3943 два раза в день ровным слоем на лицо и шею Раз в день наносили небольшое количество DH3942 на выбранные мелкие или глубокие морщины
Продолжительность исследования:	Период введения 12 недель, проводили оценку на исходном уровне, на неделе 1, 2, 4, 6, 8 и 12. Начало исследования: на неделе, начинающейся 11 августа 2014 года Завершение исследования: на неделе, заканчивающейся 21 ноября 2014 года		
Количество субъектов:	79 субъектов завершали исследование к 8 неделе. 62 субъекта завершали исследование, продленное на 4 недели, на неделе 12.		
Способ:	Субъекты проходили профилометрию, после чего им выдавали лист-памятку, дневник пациента и исследуемое изделие на неделе 0 (исходный уровень). Субъекты		
	возвращались в центр исследования на неделях 1, 2, 4, 6 и 8 для прохождения профилометрии. Проводили визуальную оценку старения и темных кругов под глазами на исходном уровне и на неделях 1, 2, 4, 6 и 8. Субъекты заполняли SPQ на неделе 4 и неделе 8. Проводили DIC (оцифровка изображений) примерно у 40% субъектов в каждой группе на исходном уровне, на неделе 2, 4 и 8. Исследование продлевали на 4 недели, где участников из групп 1 и 2 инструктировали для продолжения использования продукта и прохождения дополнительной профилометрии и визуального обследования на неделе 12. 50% участников из группы 3 получали инструкции по продолжению использования режима, при этом оставшиеся 50% получали инструкции по применению мягкого увлажнителя. После оценки на неделе 12 субъекты получали компенсацию за потраченное время и неудобства и завершали исследование.		
Центр исследования:	Princeton Consumer Research Ltd. Harbour House 23 Chandlers Quay Maldon CM9 4LF United Kingdom		

Таблица 12

Исследуемые продукты

ДН3943 – «разбавленный»	ДН3942 – «концентрированный»
Фосфатидилхолин сои	Фосфатидилхолин сои
Бутилгидрокситолуол	Бутилгидрокситолуол
Метабисульфит натрия	Метабисульфит натрия
Лимонная кислота	Лимонная кислота
Додекагидрат гидрофосфата динатрия	Додекагидрат гидрофосфата динатрия
ЭДТА натрия	ЭДТА натрия
Метил-4-гидроксibenзоат	Метил-4-гидроксibenзоат
Этил-4-гидроксibenзоат	Этил-4-гидроксibenзоат
Бензиловый спирт	Бензиловый спирт
Полисорбат 80	Полисорбат 80
Гидроксид натрия	Гидроксид натрия
Carbopol 974P	Carbopol 974P
Глицерин	Глицерин
Этанол	Этанол
Вода	Вода
Аскорбилпальмитат	Аскорбилпальмитат*
Пальмитоилтрипептид-1	Пальмитоилтрипептид-1*
Пальмитоилтетрапептид-7	Пальмитоилтетрапептид-7*
Линалоол	Линалоол

* - в ДН3942 три указанных компонента содержались в удвоенной концентрации по сравнению с ДН3943. ДН3942 имеет такой же состав, что и типовая композиция предложенного состава 1, см. выше.

Результаты.

Влияние на размер морщин.

100% участников отмечали снижение размера морщин.

Таблица 13

Средний размер морщин в момент времени t, выраженный в процентах относительно среднего размера в момент времени 0 (=100%). Стандартное отклонение указано в скобках. Значение P представляет собой результат t-теста, в котором проводили сравнение с данными, полученными на неделе 0

Недели	1	2	4	6	8	12
ДН3943 – «разбавленный»	96,9% (1,3%) p<0,001	93,8% (1,6%) p<0,001	91,9% (1,9%) p<0,001	90,5% (1,9%) p<0,001	89,0% (2,1%) p<0,001	
ДН3942 – «концентрированный»	96,3% (2,1%) p<0,001	93,7% (2,7%) p<0,001	90,8% (2,7%) p<0,001	88,8% (2,7%) p<0,001	87,1% (2,7%) p<0,001	
Разбавленный + концентрированный	96,5% (0,9%) p<0,001	92,7% (1,1%) p<0,001	88,9% (1,5%) p<0,001	85,2% (1,7%) p<0,001	82,3% (1,9%) p<0,001	83% (1,9%) p<0,001

Влияние на индекс Глогау (состояние мелких и глубоких морщин).

Индексы Глогау используют для оценки независимыми экспертами состояния мелких и глубоких морщин.

Таблица 14

Средний индекс Глогау в момент времени t, выраженный в процентах относительно среднего значения в момент времени 0 (=100%). Стандартное отклонение указано в скобках. Значение P представляет собой результат t-теста, в котором проводили сравнение с данными, полученными на неделе 0

Недели	1	2	4	6	8	12
ДН3943 – «разбавленный»	99,2% (3,9%) p=0,163	100% (0,0%) N/O	99,6% (2,0%) p=0,163	95,4% (7,0%) p=0,001	88,8% (8,9%) p<0,001	
ДН3942 – «концентрированный»	99,2% (4,3%) p=0,163	98,8% (4,3%) p=0,081	96,5% (7,3%) p=0,008	94,7% (8,9%) p=0,001	93,1% (12,0%) p=0,002	
Разбавленный + концентрированный	95,7% (6,3%) p<0,001	91,8% (7,7%) p<0,001	87,7% (7,6%) p<0,001	86,5% (8,6%) p<0,001	81,5% (10,0%) p<0,001	73,8% (10,4%) p<0,001

Результаты субъективных опросников.

Таблица 15

Утверждение	% субъектов, согласных/полностью согласных с утверждением		DN 3942 - конц.		DN 3943 - разб.		Комбинация	
	Нед. 4	Нед. 8	Нед. 4	Нед. 8	Нед. 4	Нед. 8	Нед. 4	Нед. 8
Ощущается более гладкой	23,1%	50,0%	30,3%	81,5%	46,2%		100,0	%
Выглядит более гладкой	26,9%	61,5%	55,6%	70,4%	30,8%		96,2%	%
Более ровный тон	50,0%	92,3%	29,6%	74,1%	15,4%		88,5%	%
Уменьшены послеугревые рубцы	19,2%	84,6%	37,0%	55,6%	11,5%		38,5%	%
Уменьшены пятна	26,9%	73,1%	29,6%		3,9%		80,8%	%
Улучшен цвет лица	30,8%	61,5%	22,2%		7,7%		76,9%	%
Цвет лица более яркий	19,2%	38,5%	29,6%	96,3%	23,1%		88,5%	%
Уменьшены возрастные пятна / избыточная пигментация	26,9%	53,9%	55,6%	55,6%	61,5%		88,5%	%
Ощущается более упругой	38,5%	50,0%	55,6%	92,6%	42,3%		80,8%	%
Выглядит более упругой	19,2%	53,9%	22,2%	40,7%	34,6%		100,0	%
Ощущается более объемной	30,8%	57,7%	40,7%		19,2%		100,0	%
Выглядит более объемной	19,2%	46,2%	59,3%	92,6%	34,6%		100,0	%
95								
Цвет лица выглядит более здоровым	42,3%	76,9%	25,9%	92,6%	23,1%		96,2%	%
Кожа ощущается более здоровой	53,9%	61,5%	74,1%	88,9%	42,3%		100,0	%
Кожа ощущается более эластичной	46,2%	73,1%	55,6%	70,4%	26,9%		92,3%	%
Уменьшены мешки/круги	30,8%	57,7%	44,4%	96,3%	30,8%		92,3%	%
Наиболее эффективное омоложивающее средство из использованных	42,3%	76,9%	55,6%	81,5%	30,8%		76,9%	%
Буду применять вместо того, которое использую в настоящее время	46,2%	69,2%	55,6%	92,6%	65,4%		92,3%	%
Легко использовать по сравнению с существующими продуктами	46,2%	80,8%		100,0	34,6%		61,5%	%
Буду рекомендовать другу/подруге	65,4%	76,9%	81,5%		73,1%		100,0	%
Куплю продукт	38,5%	76,9%	18,5%	81,5%	84,6%		92,3%	%
Кожа выглядит моложе на								
20+ лет	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%		0,0%	%
15+ лет	0,0%	3,9%	0,0%	3,7%	0,0%		7,7%	%
10+ лет	3,9%	19,2%	7,4%	22,2%	3,9%		42,3%	%
5+ лет	23,1%	42,3%	81,5%	55,6%	42,3%		30,8%	%
Выглядит так же	73,1%	34,6%	11,1%	18,5%	50,0%		19,2%	%

PROAWR2. Рандомизированное исследование использования на дому в трех параллельных группах из 30 здоровых добровольцев с морщинами для оценки эффективности одного омоложивающего продукта по сравнению с плацебо и агентом сравнения, где дополнительно 73 субъекта проводили субъективное исследование с использованием исключительно продукта.

Краткое описание.

В настоящем испытании исследовали предпочтительный исследуемый омоложивающий состав согласно настоящему изобретению ("концентрированная" формула в исследовании PROAWR1) и проводили сравнение с реализуемым на рынке омоложивающим коммерческим продуктом (рыночный продукт А) и контрольным составом.

Задачей настоящего исследования являлась проверка:

- того, что результаты, полученные ранее для предпочтительного состава, были действительными (контрольное сравнение);
- для оценки эффективности по сравнению с реализуемым в настоящее время омоложивающим составом.

Согласно результатам было показано, что

для всех трех оцениваемых независимо показателей (фактический размер морщин, состояние мелких и глубоких морщин и состояние темных кругов вокруг глаз)

исследуемый состав и коммерческий продукт давали значительно улучшенные результаты по сравнению с контролем по всем трем показателям - в контрольной группе улучшения не наблюдали; исследуемый состав имел равную эффективность с рыночным коммерческим продуктом.

При субъективной оценке продуктов исследуемый состав и коммерческий продукт давали значительно улучшенные результаты по сравнению с контролем по все показателям;

исследуемый состав имел более высокий рейтинг по сравнению с коммерческим продуктом в следующих категориях:

кожа выглядит более гладкой,
кожа ощущается более объемной,
кожа ощущается более здоровой,
кожа ощущается более эластичной,
цвет лица выглядит более здоровым,
тон кожи выглядит более ровным,
уменьшение отечности глаз,
эффективное омоложение,
подтянута обвисшая кожа,
увлажнение кожи,
уменьшение размера пор.

Таблица 16

Общий протокол

Название:	Рандомизированное исследование использования на дому в трех параллельных группах из 30 здоровых добровольцев с морщинами для оценки эффективности одного омолаживающего продукта по сравнению с плацебо и агентом сравнения, где дополнительно 70 субъектов проводили субъективное исследование с использованием исключительно продукта		
Дизайн исследования:	Простой слепое внутригрупповое сравнительное исследование с нанесением на все лицо		
Исследуемые группы:	Группа	Исследуемый продукт	Режим
	Группа 1.	Исследуемый состав	<ul style="list-style-type: none"> • Наносят два раза в день • Наносят на все лицо и шею • Наносят дополнительное количество на участки, где морщины/старение наиболее заметны • Наносят тонкий слой на мешки под глазами
	Группа 2.	Контроль	
	Группа 3.	Рыночный продукт А	
Продолжительность исследования:	Период введения 8 недель, оценка на исходном уровне, на неделе 4 неделе 8. Начало исследования: на неделе, начинающейся 16 февраля 2015 года Завершение исследования: на неделе, заканчивающейся 24 апреля 2015 года		
Способ:	Субъекты проходили профилометрию, после чего им выдавали лист-памятку, дневник пациента и исследуемое изделие на неделе 0 (исходный уровень). Субъекты возвращались в центр исследования на неделе 1, 2, 4, 6 и 8 для прохождения профилометрии. Когда субъекты возвращались в центр исследования на неделе 8, они возвращали какие-либо неиспользованные исследуемые изделия и заполненные дневники пациента. Проводили визуальную оценку старения и темных кругов вокруг глаз на исходном уровне и на неделе 1, 2, 4, 6 и 8. Субъекты заполняли SPQ на неделе 8. Проводили профессиональную съемку примерно 40% субъектов в каждой группе на исходном уровне и на неделе 1, 2, 4 и 8, где в группе 1 фотографировали максимально возможное количество субъектов, превышающее 40%. 70 субъектам также выдавали продукт для использования на дому в течение периода исследования, они заполняли SPQ в то же время, что и в активных группах.		
Центр исследования:	Princeton Consumer Research Ltd. Harbour House 23 Chandlers Quay Maldon CM9 4LF United Kingdom		

Таблица 17

Исследуемые продукты

Исследуемый состав	Контроль
Фосфатидилхолин сои	
Бутилгидрокситолуол	
Этанол	
Метил-4-гидроксibenзоат	Метил-4-гидроксibenзоат
Этил-4-гидроксibenзоат	Этил-4-гидроксibenзоат
Бензиловый спирт	
Полисорбат 80	
Линалоол	
Аскорбилпальмитат	
Пальмитоилтрипептид-1	
Пальмитоилтетрапептид-7	
Метабисульфит натрия	
Моногидрат лимонной кислоты	Моногидрат лимонной кислоты
Безводный гидроортофосфат динатрия	Безводный гидроортофосфат динатрия
ЭДТА натрия	
Гидроксид натрия	Гидроксид натрия
Carbopol 974P	Carbopol 974P
Глицерин	
Вода	Вода

Результаты.

Влияние на размер морщин.

Таблица 18

Средний размер морщин в момент времени t , выраженный как в процентах относительно среднего размера в момент времени 0 (=100%). Стандартное отклонение указано в скобках. Значение P представляет собой результат t -теста, в котором проводили сравнение с данными, полученными на неделе 0

	n	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8
Исследуемый состав	27	95.9% (2.0%) $p < 0.001$	93.1% (2.9%) $p < 0.001$	90.7% (3.6%) $p < 0.001$	88.8% (3.9%) $p < 0.001$	87.5% (4.1%) $p < 0.001$
Контроль	28	100.2% (1.0%) $P = 0.31$	100.5% (2.0%) $P = 0.17$	100.3% (2.9%) $P = 0.57$	100.4% (3.0%) $P = 0.51$	100.5% (3.3%) $P = 0.39$
Рыночный продукт А	29	95.8% (2.5%) $p < 0.001$	92.9% (3.3%) $p < 0.001$	90.5% (3.8%) $p < 0.001$	88.1% (4.1%) $p < 0.001$	86.2% (4.3%) $p < 0.001$

Таблица 19

Значения p для t -тестов при сравнении различных способов лечения

	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8
Исследуемый состав и контроль	$p < 0,001$				
Исследуемый состав и рыночный продукт А	$p = 0,554$	$p = 0,623$	$p = 0,604$	$p = 0,817$	$p = 0,947$
Рыночный продукт А и контроль	$p < 0,001$				

Исследуемый состав и рыночный продукт А давали значительно улучшенные результаты по сравнению с контролем.

Значительные различия между исследуемым составом и рыночным продуктом А отсутствовали.

Влияние на индекс Глогау (состояние мелких и глубоких морщин)

Индексы Глогау используют для оценки независимыми экспертами состояния мелких и глубоких морщин.

Таблица 20

Средний индекс Глогау в момент времени t , выраженный в процентах относительно среднего показателя в момент времени 0 (=100%). Стандартное отклонение указано в скобках. Значение p представляет собой результат t -теста, в котором проводили сравнение с данными, полученными на неделе 0

	n	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8
Исследуемый состав	27	92,6% (8,5%) $p < 0,001$	90,7% (8,3%) $p < 0,001$	79,5% (9,8%) $p < 0,001$	78,5% (8,9%) $p < 0,001$	73,9% (7,4%) $p < 0,001$
Контроль	28	101,7% (10,8%) $p = 0,81$	100,0% (10,7%) $p = 0,79$	102,8% (8,0%) $p = 0,21$	105,0% (13,4%) $p = 0,12$	103,9% (12,8%) $p = 0,31$
Рыночный продукт А	29	91,6% (8,1%) $p < 0,001$	88,9% (8,4%) $p < 0,001$	82,2% (8,5%) $p < 0,001$	79,9% (9,5%) $p < 0,001$	74,3% (10,5%) $p < 0,001$

Таблица 21

Значения p для t-тестов при сравнении различных способов лечения

	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8
Исследуемый состав и контроль	p=0,266	p=0,198	p=0,004	p<0,001	p<0,001
Исследуемый состав и рыночный продукт А	p=0,976	p=0,998	p=0,681	p=0,698	p=0,799
Рыночный продукт А и контроль	p=0,318	p=0,245	p=0,018	p=0,005	p=0,001

Исследуемый состав и рыночный продукт А обеспечивали значительное различие по сравнению с контролем, начиная с недели 4.

Значительные различия между исследуемым составом и рыночным продуктом А отсутствовали.

Влияние на темные круги вокруг глаз.

Таблица 22

Средний индекс темных кругов вокруг глаз (РО) в момент времени t, выраженный в процентах относительно среднего показателя в момент времени 0 (=100%). Стандартное отклонение указано в скобках.

Значение p представляет собой результат t-теста, в котором проводили сравнение данными, полученными на неделе 0

	n	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8
Исследуемый состав	27	72,2% (34,9%) p<0,001	48,1% (37,9%) p<0,001	38,9% (42,4%) p<0,001	29,6% (42,2%) p<0,001	27,8% (37,6%) p<0,001
Контроль	28	100% (0%) p=N/O	112,5% (44,4%) p=0,49	114,3% (54,2%) p=0,79	119,6% (59,8%) p=0,63	121,4% (58,4%) p=0,45
Рыночный продукт А	29	77,6% (34,3%) p<0,001	56,9% (43,8%) p<0,001	34,5% (40,3%) p<0,001	34,5% (42,5%) p<0,001	31,0% (41,0%) p<0,001

Таблица 23

Значения p для t-тестов при сравнении различных способов лечения

	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8
Исследуемый состав и контроль	p=0,013	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Исследуемый состав и рыночный продукт А	p=0,949	p=0,589	p=0,794	p=0,562	p=0,962
Рыночный продукт А и контроль	p=0,008	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Исследуемый состав и рыночный продукт А обеспечивали значительные различия по сравнению с контролем, начиная с недели 1.

Значительные различия между исследуемым составом и рыночным продуктом А отсутствовали.

Результаты субъективных опросников.

Таблица 24

	Исследуемый состав N = 27+73*	Рыночный продукт А N=26	Контроль N=28
После использования продукта			
моя кожа стала ощущаться значительно более гладкой	82,00%	89,66%	28,57%

моя кожа начала выглядеть значительно более гладкой	85,00%	55,17%	46,43%
моя кожа стала ощущаться значительно более упругой	89,00%	89,66%	42,86%
моя кожа стала выглядеть значительно более упругой	54,00%	58,62%	46,43%
моя кожа стала ощущаться значительно более объемной		86,21%	25,00%
моя кожа стала выглядеть значительно более объемной	56,00%	68,97%	25,00%
моя кожа ощущается значительно более здоровой	86,00%	79,31%	46,43%
моя кожа стала ощущаться более эластичной	83,00%	82,76%	28,57%
цвет моего лица заметно улучшился	58,00%	65,52%	25,00%
цвет моего лица стал заметно более ярким	61,00%	82,76%	21,43%
цвет моего лица стал значительно более здоровым	90,00%	86,21%	32,14%
тон моей кожи стал значительно более ровным	90,00%	79,31%	25,00%
какие-либо возрастные пятна / следы избыточной пигментации значительно уменьшились	67,00%	72,41%	46,43%
мешки под глазами значительно уменьшились	89,00%		35,71%
отечность вокруг глаз значительно уменьшилась	88,00%	86,21%	39,29%
темные круги под глазами значительно уменьшились	86,00%	89,66%	42,86%
обвисшая кожа стала подтянутой	89,00%	86,21%	46,43%
моя кожа стала выглядеть:			
по меньшей мере на 5 лет моложе	76,00%	82,76%	39,29%
по меньшей мере на 10 лет моложе	35,00%	34,48%	0,00%
Продукт...			
снова придал форму обвисшей коже	58,00%	75,86%	28,57%
имеет приятный запах	62,00%	58,62%	42,86%
имеет приятную консистенцию и текстуру		79,31%	32,14%
имеет приятный внешний вид	61,00%	65,52%	28,57%
хорошо ощущается на коже после или во время нанесения	66,00%	65,52%	32,14%
быстро сохнет	89,00%		32,14%
легко использовать по сравнению с обычными продуктами для ухода за кожей		86,21%	28,57%
является наиболее эффективной омолаживающей сывороткой, которой я пользовался(-ась).	86,00%	62,07%	39,29%
заново подчеркнул контуры лица, которые были обвисшими	67,00%	72,41%	39,29%
увлажнил кожу		86,21%	25,00%
заметно уменьшил размер пор	85,00%	68,97%	17,86%
заметно уменьшил размер ретикулярных вен	69,00%	75,86%	25,00%
Я...			
буду рекомендовать продукт другу/подруге	79,00%		32,14%
куплю этот продукт вместо обычной омолаживающей сыворотки			57,14%

* - кроме того, 73 субъекта использовали исследуемый состав и заполняли опросник для самооценки, но не проходили независимую оценку размера морщин, состояния морщин или состояния темных кругов вокруг глаз.

Пример 5. Исследование добровольцев для изучения ощущений при использовании состава, содержащего капсаицин.

Уровень техники.

На рынке существует несколько продуктов, которые обеспечивают ощущение согревания при нанесении в сустав или мышцу для облегчения угревой сыпи или боли. Указанные продукты содержат химические вещества, такие как капсаицин, которые стимулируют нервные окончания в коже для создания ощущения согревания (которое при этом не связано с фактическим физическим изменением температуры).

Авторы разработали содержащий капсаицин состав согласно настоящему изобретению, где ощущение согревания связано с продуктом, при его нанесении или через некоторое время после нанесения. Состав обеспечивает комбинированный эффект не содержащих лекарственное средство коллоидных дисперсий, имеющих свойство облегчения боли, в комбинации с ощущением согревания.

Состав (TP2) содержал нерастворимые и негибкие липосомы, содержащие капсаицин и ментол, в комбинации с Transfersome™, содержащими ментол.

Transfersome™/Sequessome™/Tethersome представляют собой гибкие деформируемые коллоидные

частицы, которые сами по себе проникают в кожу, тогда как липосомы представляют собой жесткие везикулы, которые обычно не могут проникать в кожу самостоятельно без приложения некоторой другой силы (например, Sequeosome™/Transfersome™/Tethersome, содержащиеся в той же смеси, раскрывают поры и проталкивают/тянут липосомы).

Исходное вещество, применяемое для получения TP2, приведено ниже.

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

Исходное вещество 1 (Гибкие пустые везикулы с ароматом 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
Ортогидрофосфат 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

Исходное вещество 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 2H ₂ O	0,03700
Гидроортофосфат динатрия 12H ₂ O	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 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

Общая формула

Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2	PD-14-0073
Ингредиент			(90% исходного вещества 1 и 10% исходного вещества 2)
SPC (масса сухого вещества)	6,870 г	6,870 г	6,870 г
Полисорбат 80	0,850 г	-	0,765 г
Бензиловый спирт	0,525 г	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
Бутилгидрокситолуол	0,020 г	0,020 г	0,020 г
ЭДТА динатрия	0,100 г	0,100 г	0,100 г
Гидрофосфат динатрия 12H ₂ O	0,755 г	0,755 г	0,755 г
Дигидрофосфат натрия 2H ₂ O	0,061 г	0,061 г	0,061 г
Глицерин	3,000 г	3,000 г	3,000 г
Этанол	3,651 г	4,251 г	3,711 г
Гидроксид натрия	0,630 г	0,630 г	0,630 г
Carbopol 974P NF	1,250 г	1,250 г	1,250 г
Вода	81,688 г	81,688 г	81,688 г
Целевой агент, – в непрерывной фазе			
Капсаицин	-	0,250 г	0,025 г
Целевой агент, – в Transfersome			
Ментол	0,100 г	0,100 г	0,100 г
Общая масса	100,000 г	100,000 г	100,000 г

Результаты.

Состав испытывали на трех индивидуумах. Результаты приведены ниже в таблице.

Таблица 26

Исследуемый продукт	TP2 (PD-14-0073)
Капсаицин	В липосомах
Ментол	В мембранах Transfersome™ и липосом
КАПСАИЦИН:	
Появление ощущения	от 5 до 30 минут
Появление оптимального ощущения	от 15 до 60 минут
Продолжительность ощущения	от 45 до 180 минут
Выраженность ощущения	Приятное
МЕНТОЛ:	
Продолжительность ощущения	от 15 до 30 минут
Интенсивность ощущения	Достаточное

Вывод/краткое описание.

Полученные предварительные результаты позволяют утверждать, что

Ощущение согревания от капсаицина может ощущаться:

в Transfersome™ - в той же "фазе", что и коллоидные частицы с направленным действием на суставы;

в липосомах - в "фазе", отличной от коллоидных частиц с направленным действием на суставы

Пример 6. Исследование применения состава, 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>	Простое слепое
<u>Исследуемое изделие:</u>	Сыворотка для кожи вокруг глаз CBL-DERM-15-013
<u>Продолжительность лечения:</u>	4 недели
<u>Число субъектов:</u>	102
<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 с 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

Состав (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-гидроксибензоат	0,15000
Этил-4-гидроксибензоат	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 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-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 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-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 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 Sequeosome и 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

Общая формула CBL-DERM-15-013

Ингредиент (содержание в процентах; г на 100 г)	Кожа вокруг глаз
SPC (масса сухого вещества)	6,870
Полисорбат 80	0,714
Бензиловый спирт	0,525
Метил-4-гидроксibenзоат	0,250
Этил-4-гидроксibenзоат	0,250
Бутилгидроксианизол	0,020
Линалоол	0,100
Метабисульфит натрия	0,050
ЭДТА динатрия	0,100
Гидрофосфат динатрия 12H ₂ O	0,530
Моногидрат лимонной кислоты	0,128
Глицерин	3,000
Этанол ***	3,479
Гидроксид натрия	0,160
Carbopol 974P NF	0,750
Вода	82,716
Целевой агент, – прикрепленный к Tethersomes	

Пальмитоилтрипептид-1	0,006
Пальмитоилтетрапептид-7	0,006
Пальмитоиласкорбат	0,096
Целевой агент, – в непрерывной фазе	
Токоферол	0,200
Кофеин	0,050
pH	5,5*

* - конечный pH указан примерно; требуется подтверждение.

Результаты.

Внутригрупповой анализ ($p < 0,05$) для клинической оценки состояния кожи под глазами 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 7. Исследование применения состава, содержащего салицилат и токоферол, здоровыми добровольцами для оценки улучшения тона кожи.

В настоящем исследовании изучали эффективность состава, содержащего токоферол 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>	Простое слепое
<u>Исследуемое изделие:</u>	Сыворотка для улучшения тона кожи CBL-DERM-15-014
<u>Продолжительность лечения:</u>	6 недель
<u>Число субъектов:</u>	110
<u>Тип субъектов:</u>	Исследование использования 110 здоровыми мужчинами (20%) и женщинами (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, которые страдали от одного выраженного или двух из следующих шести состояний: пятна мелазмы или хлоазмы, неровный тон кожи, возраст, веснушки или «печеночные» пятна, лентиго, поствоспалительная избыточная пигментация или избыточная пигментация вокруг глаз (темные круги).
<u>Наблюдение:</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

Состав (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 (ВНА)	0,01000
Метил-4-гидроксibenзоат	0,12500
Этил-4-гидроксibenзоат	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 Sequeosome и Tethersome	
	58,33300
Фаза геля - конечный продукт	
Гидроксид натрия	0,16000
Carborol 974P NF	0,75000
Глицерин	3,00000
Моногидрат лимонной кислоты	0,05600
Додекагидрат ортогидрофосфата динатрия	0,24200
Вода	37,45900
Фаза геля, всего	41,66700
Всего	100,00000

Общая формула CBL-DERM-15-014

Ингредиент (в процентах; г на 100 г)	Неровный тон кожи**
SPC (масса сухого вещества)	6,870
Полисорбат 80	0,850
Бензиловый спирт	0,525
Метил-4-гидроксibenзоат	0,250
Этил-4-гидроксibenзоат	0,250
Бутилгидроксианизол	0,020
Линалоол	0,100
Метабисульфит натрия	0,050
ЭДТА динатрия	0,100
Гидрофосфат динатрия 12H ₂ O	0,530
Моногидрат лимонной кислоты	0,128
Глицерин	3,000
Этанол ***	3,255
Гидроксид натрия	0,160
Carborol 974P NF	0,750
Вода	82,766
Целевой агент, – прикрепленный к Tethersome	
Пальмитоиласкорбат	0,096
Токофериллинолеат	0,100
Тридецилсалицилат	0,100
Целевой агент, – в непрерывной фазе	
Токоферол	0,100
pH	5,5*

* - конечный pH указано примерно; требуется подтверждение.

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

Результаты.

Продукт давал 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 выглядеть 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. Состав, содержащий первую коллоидную дисперсию и вторую коллоидную дисперсию, где каждая коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество, и

при этом одна или более из указанных деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии содержат модифицированный компонент, содержащий первый целевой агент (ЦА), при этом указанный модифицированный компонент представляет собой липид или поверхностно-активное вещество, связанный(ое) с указанным ЦА, так что ЦА полностью находится снаружи мембраны частицы, и при этом указанный первый ЦА представляет собой цинк.

2. Состав по п.1, отличающийся тем, что указанные деформируемые коллоидные частицы дополнительно содержат фосфолипид.

3. Состав по п.1 или 2, отличающийся тем, что одна или более из указанных деформируемых коллоидных частиц во второй коллоидной дисперсии содержат модифицированный компонент, содержащий второй ЦА, при этом первый ЦА и второй ЦА являются различными, и указанный второй ЦА выбран из группы, состоящей из элемента, иона, неорганической соли, малой молекулы, аминокислоты, пептида, белка, углевода, липида, питательного микроэлемента, макромолекулы или макроциклической молекулы.

4. Состав по п.3, отличающийся тем, что одна или более из указанных деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии и/или одна или более деформируемых коллоидных частиц во второй коллоидной дисперсии содержат один или более дополнительных ЦА, где каждый ЦА является различным, и указанный второй и/или дополнительный ЦА выбран из группы, состоящей из аскорбата, тетрапептида, трипептида, салициловой кислоты, витамина D, токоферола и ментола.

5. Состав по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный состав содержит хлоргексидин, салициловую кислоту, капсаицин, кофеин или токоферол.

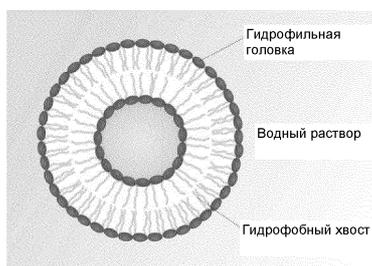
6. Состав по п.5, отличающийся тем, что хлоргексидин, салициловая кислота, капсаицин, кофеин или токоферол не связан(а) с указанными деформируемыми коллоидными частицами.

7. Применение состава по п.1 или 2 для лечения или предупреждения заболевания.

8. Применение состава по п.1 или 2 для лечения или предупреждения угревой сыпи.

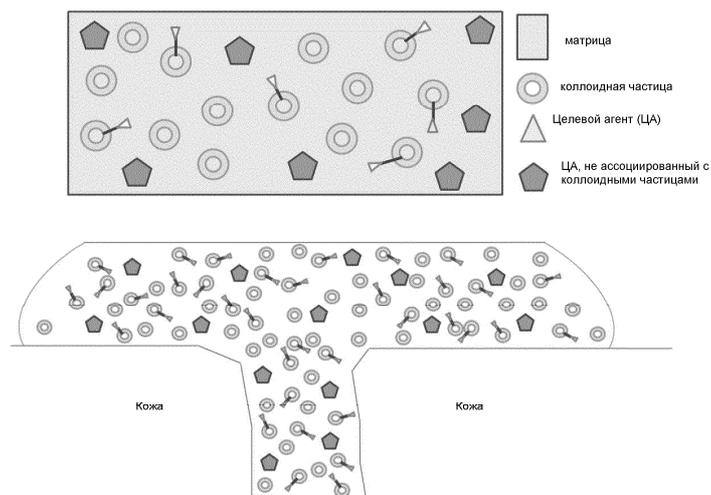
9. Применение состава по п.1 или 2 для лечения или предупреждения сухости кожи, кожного зуда, покраснения на коже, раздражения на коже, шелушения кожи, старения кожи, истончения кожи, неровного тона кожи, кожи вокруг глаз, фотостарения кожи или дерматита.

10. Применение состава по п.1 или 2 для ухода за кожей и/или в косметике.
11. Применение состава по п.1 или 2 для косметического лечения субъекта.
12. Способ косметического улучшения внешнего вида субъекта, включающий местное нанесение состава по п.1 или 2 на кожу субъекта.
13. Способ получения состава по п.1 или 2, включающий следующие стадии:
- получение первой коллоидной дисперсии путем смешивания органической фазы, содержащей растворимые в спирте компоненты указанной первой коллоидной дисперсии, и водной фазы, содержащей растворимые в воде компоненты указанной первой коллоидной дисперсии;
 - получение второй коллоидной дисперсии путем смешивания органической фазы, содержащей растворимые в спирте компоненты указанной второй коллоидной дисперсии, и водной фазы, содержащей растворимые в воде компоненты указанной второй коллоидной дисперсии; и
 - получение гелевой фазы и диспергирование указанных первой и второй коллоидных дисперсий в указанной гелевой фазе.
14. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий местное нанесение состава, содержащего первую коллоидную дисперсию и вторую коллоидную дисперсию, где каждая коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество, и где одна или более указанных деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии содержит модифицированный компонент, содержащий первый целевой агент (ЦА), при этом указанный модифицированный компонент представляет собой липид или поверхностно-активное вещество, связанный(ое) с указанным ЦА, так что ЦА полностью находится снаружи мембраны частицы, и при этом указанный первый ЦА представляет собой цинк.
15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанные деформируемые коллоидные частицы дополнительно содержат фосфолипид.
16. Способ доставки ЦА на кожу или через кожу пациента, включающий местное нанесение на кожу пациента состава по п.1 или 2 в количестве, достаточном для прохождения через кожу для доставки ЦА.
17. Набор, содержащий одну или более ячеек, где по меньшей мере одна ячейка содержит состав, содержащий первую коллоидную дисперсию и вторую коллоидную дисперсию, где каждая коллоидная дисперсия содержит деформируемые коллоидные частицы, содержащие поверхностно-активное вещество, и где одна или более деформируемых коллоидных частиц в первой коллоидной дисперсии содержит модифицированный компонент, содержащий первый целевой агент (ЦА), при этом указанный модифицированный компонент представляет собой липид или поверхностно-активное вещество, связанный(ое) с указанным ЦА, так что когда указанный ЦА находится снаружи указанной частицы, ЦА полностью находится снаружи мембраны частицы, и при этом указанный набор содержит инструкции по введению состава субъекту, нуждающемуся в этом.
18. Набор по п.17, отличающийся тем, что указанные деформируемые коллоидные частицы дополнительно содержат фосфолипид.
19. Устройство для чрескожного высвобождения лекарственного средства, содержащее слой-подложку и слой, содержащий состав по п.1 или 2.



Фиг. 1

038613



Фиг. 2

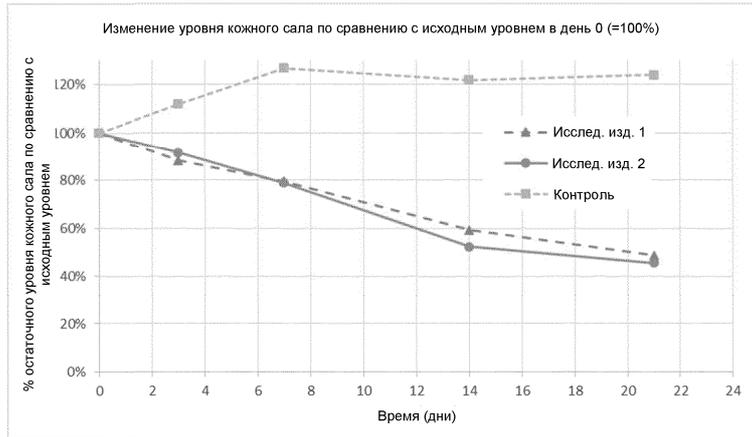
Предложенный состав	1	2	3	4
Ингредиент (в процентах; г на 100 г)	Старение, истончение кожи	Покраснение, сухость кожи, зуд	Покраснение, раздражение, шелушение кожи	Кожа, предрасп. к угревой сыпи
SPC (масса сухого вещества) ***	6,870	6,870	7,146	6,870
Полисорбат 80	0,714	0,697	0,472	0,850
Бензиловый спирт	0,525	0,525	0,525	0,525
Метил-4-гидроксибензоат	0,250	0,250	0,250	0,250
Этил-4-гидроксибензоат	0,250	0,250	0,250	0,250
Бутилгидроксанизол	-	-	0,020	0,020
Бутилгидрокситолуол	0,020	0,020	-	-
Линалоол	0,100	0,100	0,100	0,100
Метабисульфит натрия	0,050	0,050	-	-
ЭДТА динатрия	0,100	-	-	-
Гидрофосфат динатрия 12H ₂ O	0,530	0,530	0,772	0,530
Дигидрофосфат натрия 2H ₂ O	-	-	0,444	-
Моногидрат лимонной кислоты	0,128	0,128	-	0,128
Глицерин	3,000	3,000	3,000	3,000
Этанол ***	3,679	3,668	3,418	3,569
Гидроксид натрия	0,113	0,113	0,300	-
Carbopol 974P NF	0,750	0,750	1,000	-
Метилцеллюлоза (4000 cПз, 88000 Да)	-	-	-	1,750
Вода	82,813	82,913	82,221	80,576
Пальмитоилтрипептид-1	0,006	0,003	-	-
Пальмитоилтетрапептид-7	0,006	0,003	-	-
Пальмитоиласкорбат	0,096	0,048	-	-
Стеарат цинка	-	0,082	0,082	0,082
Хлоргексидина диглюконат (20% раствор) **	-	-	-	1,500
pH	5,5*	5,5*	6,7	5,5*

* Конечный pH указан примерно; требуется подтверждение.

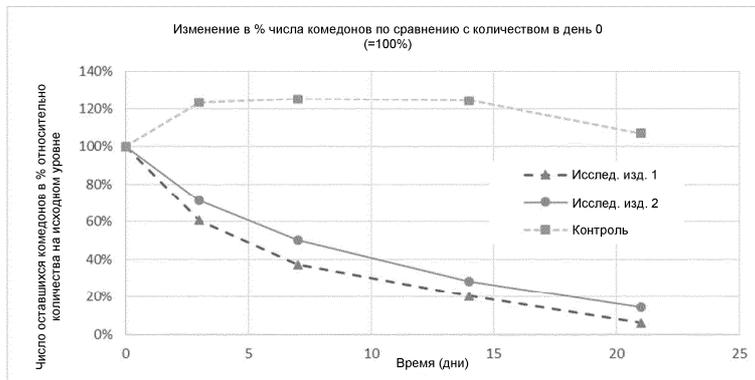
** Указана масса 20% раствора; не чистого хлоргексидина.

*** Источником сухого SPC может являться липоид фосфолипон 90K (P90K). Количество добавляемых P90K и этанола необходимо вычислять соответствующим образом.

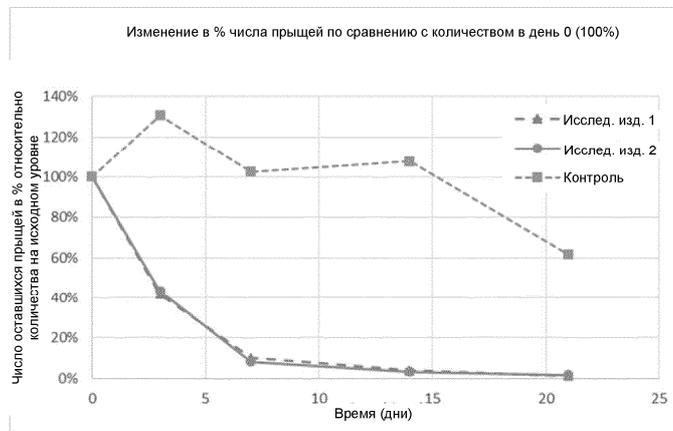
Фиг. 3



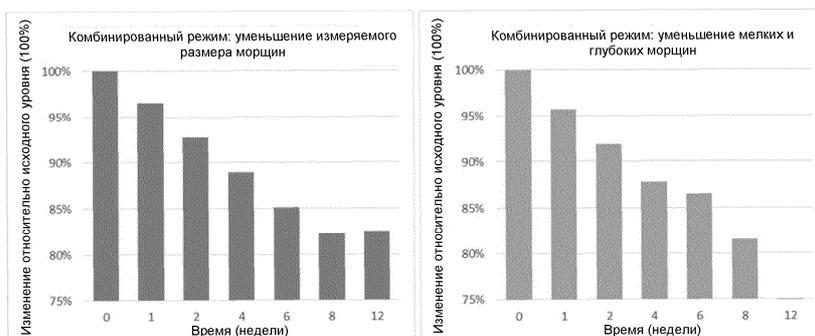
Фиг. 4



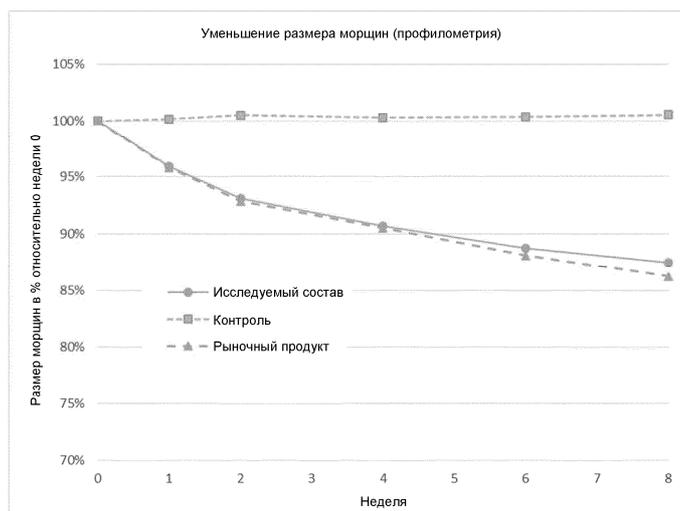
Фиг. 5



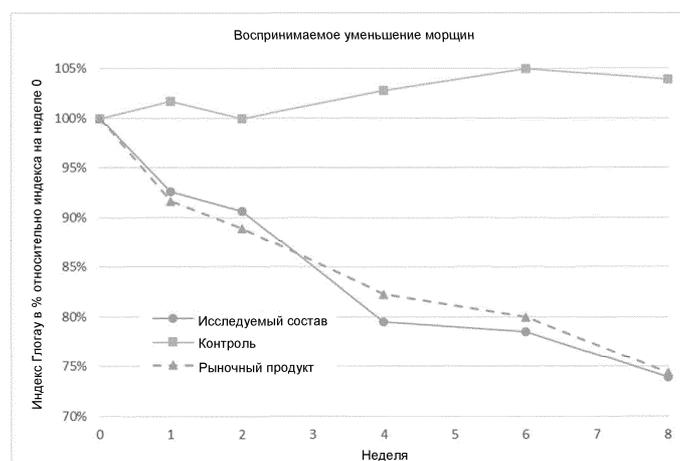
Фиг. 6



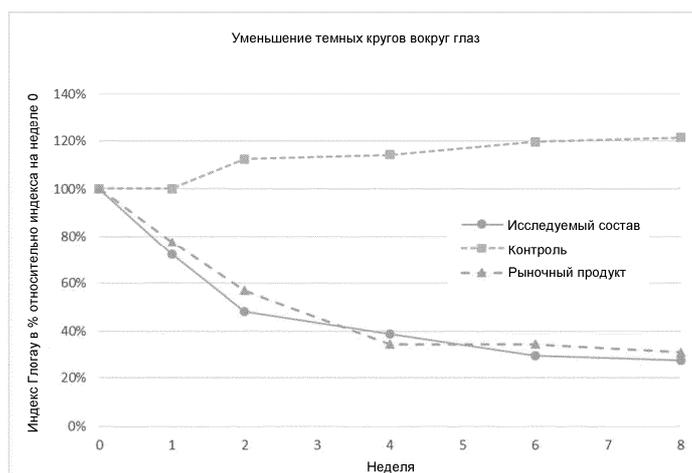
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

