

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039419**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.25

(21) Номер заявки
201990288

(22) Дата подачи заявки
2017.07.31

(51) Int. Cl. *A61K 36/9066* (2006.01)
A61K 9/113 (2006.01)
A61K 31/721 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ РЕАКЦИЙ, ИНДУЦИРУЕМЫХ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИЕЙ, СОДЕРЖАЩАЯ ТУРМЕРОНЫ

(31) P.418168

(32) 2016.08.01

(33) PL

(43) 2019.07.31

(86) PCT/EP2017/069292

(87) WO 2018/024662 2018.02.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДАМЕД ФАРМА С.А. (PL)

(72) Изобретатель:
Майка Збигнев (PL)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2013016257

US-A1-2006134059

US-A1-2010068161

TANUJA YADAV ET AL.: "Anticedants and natural prevention of environmental toxicants induced accelerated aging of skin", ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY, vol. 39, no. 1, 3 December 2014 (2014-12-03), pages 384-391, XP055412211, NL, ISSN: 1382-6689, DOI:10.1016/j.etap.2014.11.003, abstract, Section 4.5

WO-A2-2011014883

(57) Изобретение относится к композиции для предупреждения и/или лечения кожных реакций, индуцируемых ионизирующей радиацией, содержащей смесь ар-турмерона, альфа-турмерона и бета-турмерона; гиалуроновую кислоту или ее соль и/или сульфат декстрана; и изостеарилизостеарат и/или олеилэрукат. Также изобретение относится к спрею, содержащему композицию по изобретению, а также к применению такой композиции или спрея для предупреждения и/или лечения кожных реакций, индуцируемых ионизирующей радиацией.

039419

B1

039419

B1

Изобретение относится к композиции для кожи, спрею, содержащему композицию для кожи, и к применению композиции для кожи.

Радиационный дерматит является серьезным неблагоприятным явлением, ассоциированным с лечением ионизирующей радиацией. Индуцируемая радиацией кожная реакция проявляется ощущением жжения, зудом и иногда болью в облученной области. Согласно RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) существует четыре степени индуцируемых радиацией кожных реакций.

Степень 1 вовлекает появление эритемы на коже. Сухое шелушение является симптомом степени 2. Чрезмерное высыхание кожи ассоциировано с повреждением клеток базального слоя, а также с повреждением сальных и потовых желез, которые обеспечивают надлежащее увлажнение эпидермиса. Степень 3 ассоциирована с влажным шелушением. Степень 4 индуцированной радиацией кожной реакции вовлекает изъязвление кожи.

Степень индуцируемой радиацией кожной реакции зависит от дозы радиации и от индивидуальных характеристик кожи. Более выраженное повреждение кожи происходит в основном у пациентов с заболеваниями почек, у пациентов, употребляющих алкоголь и курящих сигареты. Степень индуцируемой радиацией кожных реакций также зависит от возраста. Она является более высокой у пожилых, чем у молодых индивидуумов.

Лечение индуцированного радиацией дерматита нацелено на контроль воспаления и боли или кровотечения из поврежденной кожи. Такое лечение осуществляется с использованием фармакологических продуктов, а также жирных барьерных мазей, консистенция которых затрудняет нанесение. Очистка кожи, пораженной индуцируемой радиацией кожной реакцией, требует мягких очищающих средств. Такие продукты должны содержать ингредиенты, которые имеют раздражающие или аллергенные эффекты. Поскольку барьерные функции кожи нарушаются, очищающие средства не должны вызывать чрезмерного высыхания кожи или влиять на ее естественное значение pH. Продукты для ухода за кожей не должны содержать ароматизирующих композиций или красителей, поскольку они могут вызывать раздражение кожи.

Лечение индуцируемых радиацией кожных реакций различных степеней вовлекает применение продуктов, содержащих сок алоэ вера, экстракт календулы, гиалуроновую кислоту, глюкокортикостероиды, гидроколлоидные повязки и сульфадиазин серебра. Терапевтические эффекты сока алоэ вера не были подтверждены в научных исследованиях. Продукты, содержащие экстракт календулы, смягчают боль, а гиалуроновая кислота имеет защитные свойства для кожи и является эффективной как в процессе, так и после радиационного облучения. Содержащие глюкокортикостероиды продукты используются как для профилактики, так и для лечения воспалительных ответов. Однако применение таких продуктов ассоциировано с неблагоприятными эффектами, типичными для этого класса лекарственных средств.

Результаты использования гидроколлоидных повязок являются неубедительными.

Сульфадиазин серебра используют для предупреждения и лечения кожных инфекций при индуцированных радиацией кожных состояниях более высокой степени (3 и 4). Его противомикробное действие связано с присутствием ионов серебра и сульфадиазина, который является сульфонамидным соединением.

Также для ухода за облученной кожей используют различные косметические продукты, однако, поскольку они не показаны для лечения и/или профилактики, их можно использовать только в качестве вспомогательных продуктов для местного ухода и когда целостность кожи не нарушена.

Например, существует коммерчески доступный продукт в форме крема для лица и тела, имеющий следующий состав (по международной номенклатуре косметических ингредиентов (INCI)): вода, жидкий парафин, изододекан, пентиленгликоль, пантенол, глицерин, цетил PEG/PPG-10/1 диметикон, сульфат магния, полиглицерил-4 изостеарат, белый воск (пчелиный воск), сорбит, лецитин, хондроитинсульфат натрия, коллаген, ксантановая смола, фолиевая кислота, каприлилгликоль, динатрий ЭДТА, глицерилкаприлат, метилпарабен, феноксиэтанол.

Более того, существует коммерческий продукт, предназначенный для облученной кожи, имеющий следующий состав (INCI): вода, октокрилен, дибутиладипат, бутилметоксибензоилметан, этилгексилтриазон, глицерин, каприлилметикон, цетеариловый спирт, глицерилстеарат, глицерилстеарата цитрат, масло каритэ(ши), каприлилгликоль, масло семян подсолнечника неомыляемое, бетаглюкан, экстракт артемии, пантенол, токоферилацетат, аллантоин, цетеарилэтилгексаноат, изопропилмирилат, неопентилгликоль дигептаноат, аргинин, полиэфир-7, карбомер, дифосфат натрия.

Кроме того, существует коммерчески доступный продукт, имеющий следующий состав (INCI): вода, масло плодов оливы европейской, сорбитаноливат, цетеарилоливат, глицерин, пантенол 75%, изостеарилнеопентаноат, мирет-3 мирилат, экстракт корня шлемника байкальского, сорбет-30, сквалан, экстракт расторопши, карбомер, натрий гидроксиметилглицинат 50%, ментол, гиалуронат натрия.

Кроме того, существует коммерчески доступный продукт, имеющий следующий состав (INCI): вода, масло оливы европейской, миристилмирилат, маленированное соевое масло, цетеарилоливат, сорбитан оливат, глицерин, пантенол, экстракт рейнутрии японской, экстракт плодов расторопши, сквалан, карбомер, гидроксиметилглицинат натрия, ментол.

Однако ни один из известных продуктов не обеспечивает всесторонней профилактики или лечения,

которые должны вовлекать противовоспалительные эффекты, ассоциированные с образованием свободных радикалов, и защиту чувствительной кожи от раздражения, и, с другой стороны, регенерацию барьерной функции кожи путем восстановления липидного слоя и обеспечения интенсивного увлажнения кожи.

Таким образом, существует потребность в разработке такой композиции для кожи, которая будет удовлетворять вышеупомянутым критериям, и которая будет иметь выраженное профилактическое и/или терапевтическое действие.

Эту задачу решает композиция для кожи по настоящему изобретению.

Изобретение относится к композиции для предупреждения и/или лечения кожных реакций, индуцируемых ионизирующей радиацией, содержащей:

- a) смесь ар-турмерона, альфа-турмерона и бета-турмерона;
- b) гиалуроновую кислоту или ее соли и/или декстрана сульфат; и
- c) изостеарилизостеарат и/или олеилэрукат.

Удобно использовать смесь натуральных турмеронов, например, такую как коммерчески доступная смесь TEGO® Turmegone от Evonik. Она представляет собой дистиллированную фракцию куркумового масла, экстрагированного из корней куркумы длинной с использованием сверхкритического диоксида углерода. Она представляет собой смесь ар-турмерона, альфа-турмерона и бета-турмерона.

Смесь турмеронов имеет выраженное антирадикальное действие. Таким образом, этот ингредиент осуществляет лечение воспаления, вызываемого свободными радикалами, образованными в тканях вследствие ионизирующего излучения. Его исключительная эффективность является результатом превосходной способности проникать через эпидермис и достигать более глубоких слоев кожи. Действие обычно используемых ингредиентов таких продуктов, таких как экстракт чертополоха морского, ограничивается верхним слоем эпидермиса.

Гиалуроновая кислота или ее соль является коммерчески доступной в виде, например, HyaCare (гиалуронат натрия) от Evonik или HYALURONIC ACID-BT (гиалуроновая кислота) от DSM Nutritional Products. Гиалуроновая кислота или ее соль имеет выраженные увлажняющие и смягчающие эффекты. Вследствие ее антистатических свойств она разглаживает шелушащийся эпидермис, что является особенно важным для ухода за кожей в случае дерматита степени 2 или выше согласно RTOG/EORTC.

Декстран сульфат является коммерчески доступным в виде, например, Dextralip 1°C от Safic-Alcan. Он является противовоспалительным средством, поскольку он ингибирует продукцию простагландинов в тканях, пораженных воспалением. Более того, он демонстрирует антирадикальное действие и выраженные увлажняющие свойства.

Изостеарилизостеарат является коммерчески доступным в виде, например, Crodamol ISIS от Corda. Изостеарилизостеарат имеет благоприятный эффект на структуру липидов в дерме. Ожог, вызываемый ионизирующей радиацией, или термический ожог дестабилизирует структуру липидного слоя в коже. Кожа становится более проницаемой для химических агентов и микроорганизмов и, следовательно, она становится чувствительной и предрасположенной к инфекциям. Вследствие применения изостеарилизостеарата кожа может восстановить барьерные свойства, поскольку было показано, что этот ингредиент обеспечивает ромбовидное расположение липидных структур, что соответствует их расположению в здоровой коже, в противоположность шестиугольному расположению в коже, в которой нарушен липидный барьер (G. Pennick, S. Harrison, D. Jones and A.V. Rawlings International Journal of Cosmetic Science, 2010, 32, 304-312).

Олеилэрукат является коммерчески доступным, например в виде Tegosoft OER от Evonik. Он имеет очень хорошие смазывающие и защитные свойства. Этот ингредиент эффективно защищает чувствительную кожу от раздражения.

Композиция по изобретению может иметь любую форму, пригодную для нанесения на кожу.

В преимущественном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению имеет форму эмульсии типа "масло в воде".

В соответствии с настоящим изобретением ингредиенты можно смешивать с предварительно полученной основой эмульсии типа "масло в воде", или их можно использовать в качестве соответствующих фаз или ингредиентов фаз в процессе получения этой эмульсии. Способы получения таких соответствующих основ эмульсии и общие способы получения эмульсий могут быть найдены, например, в Flick E.W., *Cosmetic and toiletry formulations*, Noyes Publications (1992).

Эта эмульсия может содержать воду, смягчающее средство, увлажнитель, эмульгатор и обеспечивающее консистенцию вещество.

Примеры смягчающих средств включают: растительные масла, сложные эфиры жирных кислот и высших жирных спиртов, сложные эфиры жирных кислот и спиртов короткой цепи. Смягчающие средства, которые являются преимущественными и, в частности, используются в композиции по настоящему изобретению, включают синтетический каприловый/каприновый триглицерид (торговое название Tegosoft CT), изогексадекан (торговое название Arlamol HD), этилгексилстеарат (торговое название Cetiol 868), изостеарилизостеарат (торговое название Crodamol ISIS), смесь бензоатов C₁₃-C₁₅ спиртов (торговое название Crodamol AB), олеилэрукат (торговое название Tegosoft OER) и рапсовое масло (масло

семян *Brassica Campestris* (папса)).

Примеры увлажнителей, которые можно использовать в композиции по настоящему изобретению, включают пентиленгликоль (торговое название Neofect PEN), глицерин, 1,3-пропандиол (торговое название Zemea), пантенол (торговое название Пантенол) и ксилит (торговое название Ксилит).

Более того, примеры эмульгаторов, которые можно использовать в композиции по настоящему изобретению, включают глицерин стеарат (торговое название Cutina GSM SE) или полиглицерил-3 метилглюкозы дистеарат (торговое название Tego Care 450).

Примеры обеспечивающих консистенцию веществ, которые можно использовать в композиции по настоящему изобретению, включают стеариловый спирт (торговое название Tego Alcanol 18) или цетеариловый спирт. Однако в преимущественном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит только небольшое количество обеспечивающего консистенцию вещества или не содержит его, что обеспечивает подходящую низкую вязкость композиции по настоящему изобретению.

Предпочтительно, композиция для кожи по настоящему изобретению содержит:

а) смесь ар-турмерона, альфа-турмерона и бета-турмерона в количестве от 0,1 до 0,5% мас./мас. всей композиции;

б) гиалуроновую кислоту или ее соль в количестве от 0,05 до 0,3% мас./мас. всей композиции и/или сульфат декстрана в количестве от 0,1 до 1,0% мас./мас. всей композиции; и

с) изостеарилизостеарат в количестве от 1 до 10% мас./мас. всей композиции и/или олеилэрукат в количестве от 1 до 10% мас./мас. всей композиции.

Предпочтительно, композиция для кожи по настоящему изобретению содержит как гиалуроновую кислоту, так и сульфат декстрана.

Предпочтительно, композиция для кожи по настоящему изобретению содержит как изостеарилизостеарат и олеилэрукат.

В предпочтительном варианте осуществления композиция для кожи по настоящему изобретению, кроме того, содержит по меньшей мере один детергент; в соответствии с чем изобретение относится к детергентной композиции для кожи. Добавление детергента к композиции обеспечивает ей очищающие свойства. Детергент, добавляемый в композицию по настоящему изобретению, с одной стороны должен быть достаточно мягким и не вызывающим раздражения пораженной кожи, а с другой стороны обеспечивать надлежащую очистку. Примеры таких детергентов включают диэтилгексилнатрий сульфосукцинат (торговое название Tego Sulfosuccinate DO 75), кокоамидопропилбетаин (торговое название Tego Betain F 50) или динатрий лаурет сульфосукцинат (торговое название Rewopol SB FA 30 B) и смесь воды, лауроилметилизетионата натрия, лауроамфоацетата натрия и кокамида MIPA (торговое название Iselux® SLC от Innospec). Особенно предпочтительный детергент представляет собой смесь воды, лауроилметилизетионата натрия, лауроиламфоацетата натрия и кокамида MIPA.

Кроме того, в предпочтительном варианте осуществления композиция для кожи по настоящему изобретению содержит коллоидное серебро. Таким образом, изобретение относится к композиции для кожи с серебром.

Известно, что коллоидное серебро имеет противомикробные свойства, таким образом, добавление этого ингредиента к композиции для кожи по настоящему изобретению обеспечит ей противомикробные свойства. Такой эффект является особенно желательным при индуцированных радиацией кожных реакциях степени 2 или выше. В таких случаях шелушение может сопровождаться локальными микробными инфекциями. Такая композиция является особенно пригодной в случае индуцированных радиацией кожных реакций степени 2 или выше. Предпочтительно, коллоидное серебро можно использовать в форме микросеребра, например коммерчески доступного продукта MicroSilver BG™, имеющего твердые частицы серебра размером в микрометровом диапазоне. Частицы серебра также доступны с размером в нанометровом диапазоне. Недостатком серебра в нанометровом диапазоне является черный цвет. Авторы изобретения в своих исследованиях использовали беловатое микросеребро.

Композиции по изобретению в виде эмульсий могут быть предоставлены в различных консистенциях. Например, эмульсия может иметь форму мази, крема, лосьона или спрея. В преимущественном варианте осуществления композиция для кожи по настоящему изобретению имеет форму спрея. Подходящие спреи могут быть изготовлены с использованием способов, представленных в Flick E.W., *Cosmetic and toiletry formulations*, Noyes Publications (1992). Изготовление указанной композиции в виде спрея с одной стороны упрощает ее нанесение на кожу, а с другой стороны низкая вязкость такой композиции предупреждает дополнительное раздражение кожи, которое может произойти, когда наносят препараты, имеющие высокую вязкость.

Также настоящее изобретение относится к композиции для кожи по настоящему изобретению, упомянутой выше, или к спрею, который содержит композицию для кожи по настоящему изобретению, для применения для профилактики и/или лечения индуцированных радиацией кожных реакций.

Композицию для кожи по настоящему изобретению можно применять в качестве профилактической меры, т.е. до появления каких-либо неблагоприятных эффектов радиации; однако предпочтительно лечение композицией по настоящему изобретению можно начинать одновременно с лучевой терапией.

Композицию для кожи по настоящему изобретению можно применять в качестве терапевтической меры, т.е. после появления первых признаков радиационной токсичности.

Композицию для кожи можно применять независимо, т.е. можно использовать только композицию в форме свободного от детергента спрея для ухода за кожей или только композицию, содержащую детергент для очистки кожи. Однако предпочтительно можно использовать как свободную от детергента, так и содержащую детергент, композицию.

Композицию для кожи по настоящему изобретению можно использовать следующим образом. Кожу, пораженную индуцированной радиацией реакцией, сначала промывают прохладной водой с композицией для кожи по настоящему изобретению, содержащей детергент; затем на сухую кожу наносят соответствующее количество свободной от детергента композиции для кожи. Предпочтительно последняя из композиций по настоящему изобретению, упомянутых выше, имеет форму спрея.

Композиция для кожи по настоящему изобретению имеет множество преимуществ. Во-первых, она обеспечивает всестороннюю терапию, которая с одной стороны вовлекает противовоспалительные эффекты, ассоциированные с появлением свободных радикалов, вследствие присутствия по меньшей мере одного турмерона и, возможно, сульфата декстрана, и защите чувствительной кожи от раздражения вследствие присутствия олеилэруката, а с другой стороны - регенерацию барьерной функции кожи путем восстановления липидного слоя вследствие присутствия изостеарилизостеарата или олеилэруката и интенсивного увлажнения кожи вследствие добавления гиалуроновой кислоты или ее соли и/или сульфата декстрана.

Спрей, содержащий композицию по настоящему изобретению, обеспечивает простое нанесение композиции по настоящему изобретению, а также простое и удобное распределение композиции без дополнительного раздражения пораженной области кожи.

Примеры

Составы для обожженной кожи.

Пример 1. Спрей, содержащий композицию для кожи.

Фазу А объединяют с фазой В и их перемешивают при комнатной температуре с использованием лопастной мешалки в течение 5 мин. К полученной эмульсии последовательно добавляют фазы С, D и E и эмульсию перемешивают в течение 2 мин после добавления каждой фазы. В конце добавляют фазу F и смесь перемешивают в течение 5 мин. Полученную эмульсию оставляют на ночь, а затем разделяют на порции и упаковывают.

Торговое название	Название INCI	%
Фаза А		
Tego Care LTP	Лаурат сорбитана, полиглицерил-4 лаурат, дилаурилцитрат	2,0
Tegosoft CT	Каприловые/каприновые триглицериды	7,5
Crodamol ISIS	Изостеарилизостеарат	5,0
Tegosoft OER	Олеилэрукат	2,0
Вода	Вода	До 100%
Фаза В		
Вода	Вода	До 100%
Фаза С		
Sk-Influx	Церамид 3, церамид 6 II, церамид 1 фитосфингозин, холестерин, лауроиллактат натрия, карбомер, ксантановая камедь	3,0
Фаза D		
Tego Turmerone	Экстракт корня куркумы длинной (куркумовый)	0,5
Фаза E		

Глицерин	Глицерин	1,8
Dextralip 10C	Натрий декстрана сульфат	0,1
НyaCare	Гиалуронат натрия	0,2
Пантенол	Пантенол	1,0
Tego Carbomer 141	Карбомер	0,1
Tego Carbomer 341 ER	Кросс-полимер акрилаты/C10-30 алкилакрилат	0,1
Метилпарабен	Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	Пропилпарабен	0,15
Фаза F		
Гидроксид натрия 10%	Гидроксид натрия	0,3

Пример 2. Спрей, содержащий композицию для кожи.

Фазы А и В нагревают до 75°C в отдельных контейнерах. Фазы объединяют и гомогенизируют в течение одной минуты. Далее полученную эмульсию перемешивают механической мешалкой до охлаждения до 40°C. Последовательно к эмульсии добавляют фазы С, D и Е. Фазу F добавляют, когда эмульсия остывает до 25°C и всю смесь перемешивают в течение 5 мин.

Торговое название	Название INCI	%
Фаза А		
TEGO Care PBS 6	Полиглицерил-6 стеарат (и) полиглицерил-6 бегенат	3,0
TEGIN M Pellets	Глицерилстеарат	0,5
TEGO Alkanol 18	Стеариловый спирт	0,5
Tegosoft CT	Каприловые/каприновые триглицериды	7,5
Crodamol ISIS	Изостеарилизостеарат	5,0
Tegosoft OER	Олеилэрукат	2,0
Фаза В		

Вода	Вода	До 100%
Фаза С		
Sk-Influx	Церамид 3, церамид 6 II, церамид 1 фитосфингозин, холестерин, лауроиллактат натрия, карбомер, ксантановая камедь	3,0
Фаза D		
Tego Turmerone	Экстракт корня куркумы длинной (куркумовый)	0,5
Фаза E		
Глицерин	Глицерин	2,0
Dextralip 10C	Натрий декстрана сульфат	0,5
Пантенол	Пантенол	1,0
Tego Carbomer 341 ER	Кросс-полимер акрилаты/C10-30 алкилакрилат	0,2
Метилпарабен	Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	Пропилпарабен	0,15
Фаза F		
Гидроксид натрия 10%	Гидроксид натрия	0,3

Пример 3. Спрей, содержащий композицию для кожи.

Фазы А и В нагревают до 75°C в отдельных контейнерах. Фазы объединяют и гомогенизируют в течение одной минуты. Далее полученную эмульсию перемешивают механической мешалкой до охлаждения до 40°C. Последовательно к эмульсии добавляют фазы С, D и E. Фазу F добавляют, когда эмульсия остывает до 25°C и всю смесь перемешивают в течение 5 мин.

Торговое название	Название INCI	%
Фаза А		
Montanov 82	Цетеариловый спирт и кокоглюкозид	2,0
Tegosoft CT	Каприловые/каприновые триглицериды	7,5
Crodamol ISIS	Изостеарилизостеарат	5,0
Tegosoft OER	Олеилэрукат	2,0
Фаза В		
Вода	Вода	До 100%
Фаза С		
Sk-Influx	Церамид 3, церамид 6 II, церамид 1 фитосфингозин, холестерин, лауроиллактат натрия, карбомер, ксантановая камедь	3,0
Фаза D		
Tego Turmerone	Экстракт корня куркумы длинной (куркумовый)	0,5
Фаза Е		
Глицерин	Глицерин	2,0
HyaCare	Гиалуронат натрия	0,05
Пантенол	Пантенол	1,0
Carbopol	Карбомер	0,2
Метилпарабен	Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	Пропилпарабен	0,15
Фаза F		
Гидроксид натрия 10%	Гидроксид натрия	0,3

Пример 4. Спрей, содержащий композицию для кожи.

Фазы А и В нагревают до 75°C в отдельных контейнерах. Фазы объединяют и гомогенизируют в течение одной минуты. Далее полученную эмульсию перемешивают механической мешалкой до охлаждения до 40°C. Последовательно к эмульсии добавляют фазы С, D и Е. Фазу F добавляют, когда эмульсия остывает до 25°C и всю смесь перемешивают в течение 5 мин.

Торговое название	Название INCI	%
Фаза А		
Montanov 82	Цетеариловый спирт и кокоглюкозид	2,0
TIMECODE	Пальмитоил, глицин	1,0
Tegosoft CT	Каприловые/каприновые триглицериды	7,5
Crodamol ISIS	Изостеарилизостеарат	5,0
Tegosoft OER	Олеилэрукат	2,0
Фаза В		
Вода	Вода	До 100%
Фаза С		
Sk-Influx	Церамид 3, церамид 6 II, церамид 1 фитосфингозин, холестерин, лауроиллактат натрия, карбомер, ксантановая камедь	3,0
Фаза D		
Tego Turmerone	Экстракт корня куркумы длинной (куркумовый)	0,5
Фаза Е		
Глицерин	Глицерин	2,0
Dextralip 10C	Натрий декстрана сульфат	0,1
Пантенол	Пантенол	1,0
Tego Carbomer 141	Карбомер	0,1
Tego Carbomer 341 ER	Кросс-полимер акрилаты/C10-30 алкилакрилат	0,1
Метилпарабен	Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	Пропилпарабен	0,15
Фаза F		
Гидроксид натрия 10%	Гидроксид натрия	0,3

Пример 5. Композиция для кожи, содержащая детергент.

Фазу А нагревают до 80°C и перемешивают с использованием роторно-статорной мешалки. Фазу В нагревают до 80°C и добавляют к фазе А. Фазы перемешивают с использованием роторно-статорной мешалки до тех пор, пока они не охладятся до 40°C. Далее всю смесь перемешивают с использованием мешалки и добавляют фазу С. Фазу D добавляют, когда смесь охладится до 25°C.

Торговое название	Название INCI	%
Фаза А		
Вода	Вода	До 100%
Lanette O	Цетеариловый спирт	7,5
Montanov 82	Цетеариловый спирт и кокоглюкозид	2,5
Ксилит	Ксилит	3,0
Фаза В		
Рапсовое масло	Масло семян <i>Brassica Campestris</i> (рапса)	3,0
Фаза С		
Tego Turmerone	Экстракт корня куркумы длинной (куркумовый)	0,5
Crodamol ISIS	Изостеарилизостеарат	5,0
Фаза D		
Глицерин	Глицерин	2,0
Dextralip 10C	Натрий декстрана сульфат	0,1
Iselux®	Вода (и) лауроилметилизетинат натрия (и) кокамид МРА	1,0
GEOGARD 221	Дегидроуксусная кислота и бензиловый спирт	0,6

Пример 6. Композиция для кожи, содержащая детергент.

Фазу А нагревают до 80°C и перемешивают с использованием механической мешалки до тех пор, пока смесь не остынет до 50°C. Далее добавляют фазы В и С, между тем как всю смесь медленно перемешивают. Последовательно добавляют фазы D, Е и F после перемешивания в течение 5 мин.

Торговое название	Название INCI	%
Фаза А		
Вода	Вода	До 100%
Montanov 82	Цетеариловый спирт и кокоглюкозид	2,0
ANTIL 120 PLUS	PEG-120 метилглюкоза диолеат	4,1
Молочная кислота 12%	Молочная кислота	0,2
Фаза В		
Сульфат натрия лаурилового эфира	Сульфат натрия лаурилового эфира	22,0
Фаза С		
Tego Turmerone	Экстракт корня куркумы длинной (куркумовый)	0,5
Crodamol ISIS	Изостеарилизостеарат	2,0
Фаза D		
Глицерин	Глицерин	5,0
НyaCare	Гиалуронат натрия	0,05
Фаза Е		

TEGO Betain P 50 C	Кокамидопропилбетаин	5,0
Фаза F		
GEOGARD 221	Дегидроуксусная кислота и бензиловый спирт	0,6

Пример 9. Спрей, содержащий композицию для кожи с серебром.

Спрей получают путем смешения 0,2% мас./мас. коллоидного серебра (MicroSilver BG™) с композицией, полученной согласно примеру 1 выше.

Пример 10. Композиция для кожи, содержащая детергент с серебром.

Композицию для кожи, содержащую детергент и серебро, получают путем смешения 0,1% мас./мас. коллоидного серебра (MicroSilver BG™) с композицией, полученной согласно примеру 5 выше.

Пример 11. Результаты сравнительных исследований по профилактическому действию.

Для сравнительных исследований было выбрано двенадцать человек в возрасте 22-67 лет с раком головы и шеи, которым проводили лучевую терапию шеи в течение по меньшей мере 28 суток. Их подразделяли на три группы, по четыре человека в каждой. В первой группе использовали композицию по настоящему изобретению с детергентом согласно примеру 5 и не содержащую детергент композицию согласно примеру 1, во второй группе использовали композиции плацебо, сходные с композициями согласно примерам 5 и 1, но без турмеронов, гиалуроната, сульфата декстрана, изостеарилизостеарата или олеилэруката. В третьей группе использовали коммерческий продукт со следующим составом (INCI): вода, жидкий парафин, изододекан, пентиленгликоль, пантенол, глицерин, цетил PEG/PPG-10/1 диметикон, сульфат магния, полиглицерил-4 изостеарат, белый воск (пчелиный воск), сорбит, лецитин, натрий хондроитина сульфат, коллаген, ксантановая смола, фолиевая кислота, каприлилгликоль, динатрий ЭДТА, глицерилкаприлат, метилпарабен, феноксиэтанол.

Применение очищающей композиции по настоящему изобретению с детергентом согласно примеру 5 начинали в первый день лучевой терапии, после чего применяли композицию для ухода за кожей по настоящему изобретению без детергента согласно примеру 1. В группе два использовали соответствующее плацебо. В третьей группе использовали коммерческий косметический продукт, имеющий следующий состав (INCI): вода, жидкий парафин, изододекан, пентиленгликоль, пантенол, глицерин, цетил PEG/PPG-10/1 диметикон, сульфат магния, полиглицерил-4 изостеарат, белый воск (пчелиный воск), сорбит, лецитин, натрий хондроитина сульфат, коллаген, ксантановая смола, фолиевая кислота, каприлилгликоль, динатрий ЭДТА, глицерилкаприлат, метилпарабен, феноксиэтанол.

Состояние кожи в облученной области оценивали визуально на 7, 14 и 28 сутки. Результаты для терапевтической группы, для группы плацебо и для сравнительной группы собраны в следующей таблице.

	Пациент №	Состояние кожи в дни облучения		
		7 день	14 день	21 день
Композиция для кожи по настоящему изобретению согласно примеру 5 и примеру 1	1	Нет видимых изменений, небольшое ощущение покалывания	Нет видимых изменений, небольшое ощущение покалывания	Небольшое покраснение, небольшое ощущение покалывания
	2	Нет видимых изменений	Нет видимых изменений	Нет видимых изменений
	3	Нет видимых изменений	Нет видимых изменений, небольшое ощущение покалывания	Небольшое покраснение и шелушение
	4	Нет видимых изменений	Нет видимых изменений	Нет видимых изменений
Плацебо*	11	Небольшое покраснение, ощущение	Покраснение, сухое шелушение,	Покраснение, сухое шелушение,

		покалывания	ощущение покалывания	ощущение покалывания
	12	Небольшое покраснение, ощущение покалывания	Покраснение, сухое шелушение, ощущение покалывания	Покраснение, сухое шелушение, ощущение покалывания
	13	Небольшое покраснение, ощущение покалывания	Покраснение, сухое шелушение, ощущение покалывания	Сильное покраснение, сухое шелушение, ощущение покалывания
	14	Небольшое покраснение, ощущение покалывания	Покраснение, сухое шелушение, ощущение покалывания	Покраснение, сухое шелушение, боль
Сравни- тельный состав**	21	Нет видимых изменений, небольшое ощущение покалывания	Покраснение, ощущение покалывания	Покраснение, ощущение покалывания
	22	Небольшое покраснение, ощущение покалывания	Небольшое покраснение, ощущение покалывания	Покраснение, ощущение покалывания, шелушение
	23	Нет видимых изменений	Нет видимых изменений, небольшое ощущение покалывания	Покраснение, ощущение покалывания
	24	Небольшое покраснение, ощущение	Покраснение, ощущение покалывания	Покраснение, ощущение покалывания,
		покалывания		шелушение

*Состав плацебо включал композиции для кожи, соответствующие композициям, использованным в группе лечения, но без турмеронов, гиалуроната, сульфата декстрана, изостеарилизостеарата или олеилэруката.

**Сравнительный препарат имел следующий состав (INCI): вода, жидкий парафин, изододекан, пентиленгликоль, пантенол, глицерин, цетил PEG/PPG-10/1 диметикон, сульфат магния, полиглицерил-4 изостеарат, белый воск (пчелиный воск), сорбит, лецитин, натрий хондроитина сульфат, коллаген, ксантановая смола, фолиевая кислота, каприлилгликоль, динатрий ЭДТА, глицерилкаприлат, метилпарабен, феноксиэтанол; в этом случае допускалось использование любого очищающего средства перед применением сравнительного состава.

Результаты, представленные выше, отчетливо показывают, что композиции для кожи по изобретению очень эффективно предупреждают индуцируемые радиацией кожные реакции.

Видимые изменения в форме небольшого покраснения наблюдали только у некоторых из индивидуумов, которым наносили композицию по настоящему изобретению, и только на поздней стадии курса лучевой терапии (28 сутки наблюдения). На 14 сутки у некоторых из индивидуумов, которые применяли композиции по изобретению, отмечалось только небольшое ощущение покалывания в облученной области на коже.

С другой стороны, на 7 сутки лучевой терапии в группе плацебо появлялось небольшое покраснение, и симптомы усиливались в последующие дни, так что у всех индивидуумов на 28 сутки наблюда-

лось сильное покраснение и сухое шелушение.

У некоторых людей, которые применяли сравнительный состав, не наблюдали видимых изменений после 7 суток; однако покраснение появлялось у всех индивидуумов в этой группе после 28 суток.

Пример 12. Результаты сравнительных исследований терапевтического действия.

Для сравнительных исследований было выбрано пятнадцать человек в возрасте 34-67 лет с раком головы и шеи, которым проводили лучевую терапию шеи. Их подразделяли на две группы: терапевтическую и контрольную, включавшие 10 и 5 человек соответственно. В первой группе применяли композицию по настоящему изобретению, содержащую детергент, согласно примеру 5, и не содержащую детергент композицию согласно примеру 1, а во второй группе применяли коммерческий продукт, имеющий следующий состав (INCI): вода, жидкий парафин, изододекан, пентиленгликоль, пантенол, глицерин, цетил PEG/PPG-10/1 диметикон, сульфат магния, полиглицерил-4 изостеарат, белый воск (пчелиный воск), сорбит, лецитин, натрий хондроитина сульфат, коллаген, ксантановая смола, фолиевая кислота, каприлилгликоль, динатрий ЭДТА, глицерилкаприлат, метилпарабен, феноксиэтанол. Эффекты применения композиции согласно примеру 5 и 1 сравнивали с эффектами терапевтической мази ARGOSUL-FAN у пациентов с сильными кожными реакциями и нарушением целостности кожи.

Применение очищающей композиции по настоящему изобретению, содержащей детергент, согласно примеру 5, с последующим применением композиции для ухода за кожей по настоящему изобретению в форме спрея согласно примеру 1 начинали в день, когда появлялись первые видимые симптомы индуцированного радиацией раздражения кожи.

Оценка терапии композициями по изобретению представлена в таблице ниже

Пациент №	Состояние облученной кожи	Эффект терапии композицией по настоящему изобретению
GF34F	Сильное покраснение, боль	Состояние кожи улучшилось после первого применения. Покраснение и боль уменьшались. После завершения облучения наблюдалось небольшое раздражение кожи.
AM41F	Небольшое покраснение, ощущение покалывания	Состояние кожи улучшалось после первого применения. Покраснение уменьшалось. После завершения радиационного облучения не наблюдалось симптомов кожной

		реакции.
TK55M	Сильное покраснение, боль, растрескивание кожи	Состав хорошо переносился. Состояние кожи улучшилось через несколько дней после применения. После завершения радиационного облучения наблюдалась только небольшая кожная реакция. Симптомы кожной реакции проходили после следующей недели лечения.
BR61F	Покраснение, шелушение, боль	Состав хорошо переносился. Состояние кожи улучшилось после первого применения. Покраснение и боль уменьшились. После завершения облучения наблюдалось небольшое раздражение кожи. Симптомы кожной реакции проходили после следующей недели лечения.
IN47M	Покраснение, ощущение покалывания	Симптомы кожной реакции смягчились в первый день применения. После завершения облучения наблюдалось небольшое раздражение кожи. Симптомы кожной реакции проходили после следующей недели лечения.
BT59F	Сильное покраснение, боль, растрескивание кожи	Состав хорошо переносился. Состояние кожи улучшилось после первого применения. Покраснение и боль уменьшились. После завершения облучения наблюдалось небольшое раздражение кожи. Симптомы кожной реакции проходили после следующей недели лечения.
KK49M	Покраснение, шелушение, боль	Препарат переносился пациентом очень хорошо. Состояние кожи улучшилось после первого

		применение. Покраснение и боль уменьшились. Симптомы кожной реакции проходили после следующей недели лечения.
MT52M	Сильное покраснение, боль, растрескивание боли	Состав переносился хорошо. Состояние кожи улучшилось после применения в течение нескольких дней. После завершения облучения наблюдалась только небольшая кожная реакция. Симптомы кожной реакции проходили после следующей недели лечения.
RT58F	Сильное покраснение, боль, растрескивание кожи, изъязвление	Состав переносился хорошо. Боль уменьшалась. После завершения лечения не наблюдалось симптомов кожной реакции
ES63F	Изъязвление, боль	Состав переносился хорошо. Боль уменьшалась. Симптомы инфекции и тяжелой реакции прошли через несколько дней. После завершения лечения не наблюдалось симптомов кожной реакции.

Оценка терапии коммерческими составами представлена в таблице ниже

Пациент №	Состояние облученной кожи	Эффект терапии композицией по настоящему изобретению
MN46F	Покраснение, шелушение, боль	Косметический состав Состав переносился хорошо. Состояние кожи улучшилось после применения в течение нескольких дней. Кожная реакция все еще наблюдалась после завершения облучения.

UB52F	Небольшое покраснение, ощущение покалывания	Косметический состав Состояние кожи улучшилось после применения в течение нескольких дней. Кожная реакция все еще наблюдалась после завершения облучения. Небольшое покраснение сохранялось после следующей недели применения.
KL61M	Сильной покраснение, боль, растрескивание кожи	ARGOSULFAN Симптомы инфекции проходили. Боль не уменьшалась. Кожная реакция уменьшилась через 2 недели после завершения облучения.
GM47M	Изъязвление, боль	ARGOSULFAN Симптомы инфекции проходили. Боль уменьшалась. Кожная реакция уменьшилась через 2 недели после завершения облучения.
KR67F	Покраснение, ощущение покалывания	Косметический состав Состав переносился хорошо. Состояние кожи улучшилось после применения в течение нескольких дней. Кожная реакция все еще наблюдалась после завершения облучения. Небольшое покраснение и ощущение покалывания сохранились после следующей недели применения.

Композиции для кожи согласно примерам 5 и 1 переносились пациентами хорошо. Во всех случаях после первого применения симптомы смягчались. Вследствие низкой вязкости эмульсия согласно примеру 1 не вызывала раздражения, когда ее втирали в кожу. Мазь ARGOSULFAN лечит кожные инфекции аналогично тому, как композиция согласно примеру 1. Однако она не имеет успокаивающего эффекта, и согласно сообщениям пациентов она хуже наносилась на поверхность кожи.

После завершения лечения кожными композициями согласно примерам 5 и 1 не наблюдалось рецидива симптомов кожной реакции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для предупреждения и/или лечения кожных реакций, индуцируемых ионизирующей радиацией, содержащая:

- a) смесь ар-турмерона, альфа-турмерона и бета-турмерона;
- b) гиалуроновую кислоту или ее соли и/или декстрана сульфат; и
- c) изостеарилизостеарат и/или олеилэрукат.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она имеет форму эмульсии типа "масло в воде".

3. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что она содержит:

- a) смесь ар-турмерона, альфа-турмерона и бета-турмерона в количестве от 0,1 до 0,5% мас./мас. всей композиции;
- b) гиалуроновую кислоту или ее соль в количестве от 0,05 до 0,3% мас./мас. всей композиции и/или сульфат декстрана в количестве от 0,1 до 1,0% мас./мас. всей композиции; и
- c) изостеарилизостеарат в количестве от 1 до 10% мас./мас. всей композиции и/или олеилэрукат в количестве от 1 до 10% мас./мас. всей композиции.

4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит гиалуроновую кислоту и сульфат декстрана.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит изостеарилизостеарат и олеилэрукат.

6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит по меньшей мере один детергент.

7. Композиция по п.6, где детергент представляет собой смесь воды, лауроилметилизетионата натрия, лауроамфоacetата натрия и кокамида МРА.

8. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит коллоидное серебро.

9. Композиция по п.8, отличающаяся тем, что она содержит коллоидное серебро в количестве от 0,1 до 0,3% мас./мас. всей композиции.

10. Спрей для предупреждения и/или лечения кожных реакций, индуцируемых ионизирующей радиацией, содержащий композицию по любому из пп.1-9.

11. Применение композиции по любому из пп.1-9 для предупреждения и/или лечения кожных реакций, индуцируемых ионизирующей радиацией.

12. Применение спрея по п.10 для предупреждения и/или лечения кожных реакций, индуцируемых ионизирующей радиацией.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
