

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039464**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.31

(21) Номер заявки
201992547

(22) Дата подачи заявки
2018.04.25

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ УХОДА ЗА КОЖЕЙ

(31) 201741014815

(32) 2017.04.26

(33) IN

(43) 2020.02.29

(86) PCT/IB2018/052866

(87) WO 2018/198039 2018.11.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДР. РЕДДИ'З ЛАБОРАТОРИЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Паниграхи Лалатенду, Самал Алок
Ранджан, Асапу Ума Совджанья,
Датта Дипанджан, Галанде Вишал,
Рой Чинмой (IN)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) US-A1-20160184245
US-A1-20100080768

Cheryl Lee Eberting et al., "Repairing a Compromised Skin Barrier in Dermatitis: Leveraging the Skin's Ability to Heal Itself", Journal of Allergy & Therapy, 2014, vol. 5, issue 5, doi:10.4172/2155-6121.1000187, whole document

Joseph Bikowski "Understanding the Structure, Function, and Strategies for Repair of the Epidermal Barrier" Practical Dermatology, May 2009, pp 17-18, whole document

SKIN CARE INSTANT REPORTS "LEXICON VEVEY EUROPE", Volume XXVI, Nr 1, November 2011, whole document

US-A1-20110217249
US-B2-8623330
EP-B1-1077725

(57) Изобретение относится к композиции для местного применения для ухода за кожей, содержащей ниацинамид, глицирретиновую кислоту, филагринол и псевдоцерамид, одно или несколько масел и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Композиции для местного применения для ухода за кожей дополнительно содержат один или несколько эмульгирующих агентов и воду в качестве вспомогательных веществ. Также обеспечены способы получения таких композиций. Композиция используется для лечения и предупреждения возникновения псориаза, атопического дерматита или других расстройств кожи, таких как сухая кожа, экзема, красная кожа, воспаленная кожа и/или потрескавшаяся кожа, для ослабления зуда и восстановления пораженных участков кожи до нормального состояния.

B1

039464

039464

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее описание относится к композициям для местного применения для ухода за кожей, содержащим ниацинамид, глициретиновую кислоту, филагринол и псевдоцерамид. Также обеспечены способы получения таких композиций.

Уровень техники

Атопический дерматит (AD) представляет собой хроническое, рецидивирующее, воспалительное заболевание кожи, которое обычно начинается в раннем детстве и в некоторых случаях может сохраняться в зрелом возрасте. Этиология AD не совсем понятна. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что AD является многофакторным заболеванием со сложным взаимным влиянием генетических факторов и факторов окружающей среды. Исследования с использованием инструментальных приборов выявили, что содержание воды в роговом слое снижается у пациентов с AD. Кроме того, атопическая кожа демонстрирует дефектную барьерную функцию по данным измерений величины трансэпидермальной потери воды (TEWL) на пораженной и не пораженной коже. AD характеризуется вспышками сильного зуда, ксерозом и кожным воспалением, проявляющимся в виде острого, подострого или хронического экзематозного дерматита. Клинические фенотипы включают ксеротические изменения кожи, экзематозные бляшки на различных стадиях, лихенизацию, выраженный зуд, нарушение сна, повышенную колонизацию *Staphylococcus aureus* и предрасположенность к кожным инфекциям, при этом лабораторные оценки в большинстве случаев показывают повышенный уровень иммуноглобулина E (IgE) и эозинофилов.

Псориаз в целом представляет собой заболевание кожи, включающее ускорение пролиферации эпидермиса и пролиферации капилляров в дермальной области, о чем свидетельствует наличие на коже выпуклостей и чешуек, которые могут быть серебристыми на вид. Кроме того, псориаз часто вызывает отшелушивание дермы и эпидермиса в результате воспаления пораженных клеток.

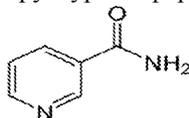
Косметический ксероз или сухая кожа представляет собой состояние, при котором происходит разрушение водных ингредиентов в пределах рогового слоя. Изменение барьерного гомеостаза рогового слоя может происходить по ряду причин, включая низкую температуру и влажность окружающей среды (например, зимой), резкие изменения условий окружающей среды и сухость, вызванную мылом.

Фармакотерапию, такую как стероиды, антигистаминные средства, антибиотики, обычно назначают при атопическом дерматите. Стероидный агент (гормональный агент коры надпочечников) может действовать как противовоспалительное и иммуносупрессорное средство и оказывает положительный эффект при лечении заболевания, но при применении в течение длительного периода времени могут возникать побочные эффекты, такие как ослабление кожи, симптом системного гормона, токсичность. В настоящее время для лечения атопического дерматита изучены способы применения иммуносупрессоров и новых антигистаминных средств. Однако антигистаминные средства не могут полностью подавлять аллергическую реакцию, поскольку ее могут вызывать другие химические переносчики, помимо гистамина. Тучная клетка, дополнительно к гистамину, высвобождает другие химические трансмиттеры, такие как лейкотриен C4 и лейкотриен B4. Лейкотриен C4 сокращает гладкую мышцу бронхов, подобно гистамину, а лейкотриен B4 вызывает хроническое воспаление путем индукции нейтрофилов и эозинофилов и повреждает соседние клетки.

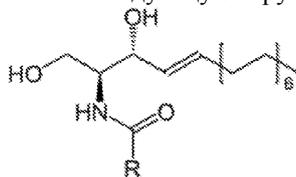
Псориаз, состояние сухой кожи, чаще всего лечат с помощью местных увлажняющих средств. Составы увлажняющих средств разработаны с использованием специфических ингредиентов, включая масла, эмульгаторы и влагоудерживающие вещества, которые влияют на их эстетические свойства и могут воздействовать на функцию рогового слоя. Однако частое повторное нанесение для поддержания гидратации кожи, липкая природа являются наиболее распространенными недостатками обычных увлажняющих средств.

Таким образом, требуется новая композиция для ухода за кожей для эффективного лечения атопического дерматита, псориаза, сухой кожи без возникновения побочных эффектов.

Ниацинамид или никотинамид, также известный как витамин B3, является важным диетическим витамином, дефицит которого приводит к пеллагре. Он образуется *in vivo* из никотиновой кислоты, которая обладает той же витаминной активностью, что и ее амид. Было показано, что ниацинамид стимулирует увеличенную дифференцировку и повышенный синтез церамидов, свободных жирных кислот и холестерина в клеточной культуральной модели кератиноцитов человека. В нескольких работах предшествующего уровня техники было сделано предположение о том, что местное лечение с помощью ниацинамида может иметь некоторые благоприятные эффекты на определенные состояния кожи, такие как обыкновенные угри, фотоповреждение, гиперпигментация. Местное нанесение ниацинамида также повышало уровни церамида и свободных жирных кислот в роговом слое (SC) и уменьшало трансэпидермальную потерю воды (TEWL) в сухой коже. Он существует в форме белого кристаллического порошка или бесцветных кристаллов. Ниацинамид представляет собой водорастворимый витамин, имеющий молярную массу 122,12 г/моль, со следующей структурной формулой:

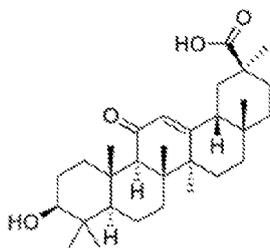


Церамид представляет собой комбинацию жирной кислоты и сфингоидного основания, соединенных амидной связью между карбоксильной группой жирной кислоты и аминогруппой основания. Церамиды присутствуют в липидной ламеллярной фазе рогового слоя, самом наружном слое кожи, который, как известно, обеспечивает эпидермальный барьер против трансэпидермальной потери воды, а также раздражителей из окружающей среды. Было обнаружено, что церамиды ингибируют действие определенных веществ, таких как эластаза и коллагеназа, которые разрушают коллаген, эластин и другие белки кожи, гарантирующие удовлетворительное состояние цемента, удерживающего клетки рогового слоя вместе. Церамид играет важную роль в формировании липидных бислоев, а также в создании структурной стабильности образующейся ламеллярной фазы, что тесно связано с контролем механических свойств, таких как диффузионная способность и эластичность. Потеря церамидов из кожи вызывает сухость, шелушение, растрескивание и зуд. В природе, к сожалению, церамиды существуют только в крайне небольшом количестве. Более того, действительно трудно извлечь их с высокой степенью чистоты в больших масштабах производства, что препятствует их более широкому использованию в промышленности. Для того чтобы сделать их коммерчески доступными, были разработаны синтетические псевдоцерамиды (например, гидроксипропил биспальмитамид MEA или Ceramide PC-104), которые применяют для уменьшения трансдермальной потери воды, тем самым увлажняя кожу при дерматологических и косметических применениях. Церамиды имеют следующую структурную формулу:



Филагринол представляет собой активное вещество, состоящее из неомыляемых фракций оливкового, соевого масла, масла зародышей пшеницы и экстракта пыльцы. Филагринол представляет собой прозрачную желто-янтарную жидкость ($T=20^{\circ}\text{C}$) с характерным запахом, растворимую в липидных системах. Он не содержит консервантов. Филагринол стимулирует выработку филаггрина, незаменимого белка, синтезируемого в зернистом слое эпидермиса *Stratum Granulosum*, который способствует организации и агрегации кератина и повышает NMF (натуральный увлажняющий фактор), пул низкомолекулярных гидрофильных молекул, которые связывают воду, необходимую для увлажнения, а также для целостности кожи. Его применяют в косметических средствах для лечения обезвоженной, чувствительной, сухой и покрасневшей кожи.

Глицирретиновая кислота, или глицирризин, или эноксолон представляет собой пентациклическое тритерпеноидное производное типа бета-амирин, получаемое в результате гидролиза глицирризиновой кислоты из травы солодки (*Glycyrrhiza glabra*). Кислоту применяют для улучшения внешнего вида сухой или поврежденной кожи путем уменьшения шелушения и восстановления упругости, кондиционирования кожи, смягчения кожи и в качестве средства против раздражения. Солодка *Glycyrrhiza glabra* обладает значительной противовоспалительной и противоаллергической активностью и применяется в фитотерапии при кожных высыпаниях, включая дерматит, экзему, зуд и кисты. Глицирризин усиливает ингибирование кортизолом образования антител, стрессовой реакции и воспаления. Имеет следующую структурную формулу:



В попытке разработать новую композицию для ухода за кожей, эффективную для лечения атопического дерматита, псориаза, сухости кожи или других заболеваний, связанных с кожей, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение ниацинамида, глицирретиновой кислоты, филагринола, псевдоцерамида и одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ обеспечивает получение композиций, которые являются стабильными, обладают эффективными увлажняющими эффектами, не имеют нежелательных побочных эффектов и улучшают соблюдение пациентами режима лечения.

Краткое описание изобретения

Настоящее описание относится к композициям для местного ухода за кожей, содержащим ниацинамид, глицирретиновую кислоту, филагринол и псевдоцерамид, и способу получения таких композиций.

В одном аспекте настоящее описание относится к композиции для местного ухода за кожей, содержащей

- (i) ниацинамид,
- (ii) глицирретиновую кислоту,
- (iii) филагринол,
- (iv) псевдоцерамид и
- (v) одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте настоящее описание относится к композиции для местного ухода за кожей, содержащей

- (i) ниацинамид,
- (ii) глицирретиновую кислоту,
- (iii) филагринол,
- (iv) псевдоцерамид и
- (v) одно или более масел.

В еще одном аспекте настоящее описание относится к композиции для местного ухода за кожей, содержащей

- (i) ниацинамид,
- (ii) глицирретиновую кислоту,
- (iii) филагринол,
- (iv) псевдоцерамид,
- (v) одно или более масел,
- (vi) один или более эмульгирующих агентов и
- (vii) воду.

В еще одном аспекте настоящее описание относится к применению композиции для местного ухода за кожей для лечения и предупреждения возникновения псориаза, атопического дерматита или других кожных заболеваний, таких как сухая кожа, экзема, красная кожа, воспаленная кожа и/или потрескавшаяся кожа, для ослабления зуда и восстановления пораженных участков кожи до нормального состояния.

Подробное описание изобретения

Настоящее описание относится к композициям для местного ухода за кожей, содержащим ниацинамид, глицирретиновую кислоту, филагринол и псевдоцерамид, и способу получения таких композиций.

В одном аспекте настоящее описание относится к композиции для местного ухода за кожей, содержащей

- (i) ниацинамид,
- (ii) глицирретиновую кислоту,
- (iii) филагринол,
- (iv) псевдоцерамид и
- (v) одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте настоящее описание относится к композиции для местного ухода за кожей, содержащей

- (i) ниацинамид,
- (ii) глицирретиновую кислоту,
- (iii) филагринол,
- (iv) псевдоцерамид и
- (v) одно или более масел.

В еще одном аспекте настоящее описание относится к композиции для местного ухода за кожей, содержащей

- (i) ниацинамид,
- (ii) глицирретиновую кислоту,
- (iii) филагринол,
- (iv) псевдоцерамид,
- (v) одно или более масел,
- (vi) один или более эмульгирующих агентов и
- (vii) воду.

Используемый в настоящем документе термин "местное" используется в его общепринятом смысле для обозначения доставки местного лекарственного средства или фармакологически активного агента на кожу или слизистую оболочку, например, как при лечении различных кожных заболеваний. Местное введение, в отличие от трансдермального введения, в первую очередь обеспечивает местное, а не системное действие.

Термин "композиция" предназначен для охвата комбинации, включающей активные ингредиенты и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Термин "вспомогательное вещество" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает компонент фармацевтического продукта, который не является фармакологически активным ингредиентом, такой как наполнитель, разбавитель, носитель, консервант и т.д. Вспомогательные вещества, которые используются при изготовлении

фармацевтических композиций, как правило, являются безопасными, нетоксичными и приемлемыми для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического или косметического применения у человека. Термин включает как одно, так и несколько таких вспомогательных веществ. Композиция для ухода за кожей по настоящему изобретению может быть представлена в форме лосьонов, жидкостей, кремов, геля и т.д., которые подходят для местного применения.

Композиции для местного ухода за кожей по настоящему описанию содержат ниацинамид, глицирретиновую кислоту, филагринол, псевдоцерамид и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Используемый в настоящем документе термин "ниацинамид" включает ниацинамид или любые его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры, или производные. Количество ниацинамида, используемое в композиции для ухода за кожей, находится в диапазоне от 0,5 до 5% (мас./мас.), от 1 до 4% (мас./мас.) от общей массы композиции, например составляет 4% (мас./мас.).

Используемый в настоящем документе термин "глицирретиновая кислота" включает глицирретиновую кислоту или любые ее фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры, или производные. Количество глицирретиновой кислоты, используемой в композиции для ухода за кожей, находится в диапазоне от 0,1 до 5% (мас./мас.), от 1 до 4% (мас./мас.) от общей массы композиции, например составляет 1% (мас./мас.).

Количество филагринола, используемое в композиции для ухода за кожей, находится в диапазоне от 0,3 до 10% (мас./мас.), от 4-8 до 4% (мас./мас.) от общей массы композиции, например составляет 8% (мас./мас.). Количество псевдоцерамида, используемое в композиции для ухода за кожей, находится в диапазоне от 0,1 до 5% (мас./мас.), от 0,1 до 3% (мас./мас.) от общей массы композиции, например составляет 1% (мас./мас.).

Полезные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества по настоящему описанию включают, но без ограничения, носители или разбавители, пластификаторы, пленкообразующие агенты, хелатообразующие агенты, загущающие или желирующие агенты, нейтрализующие агенты, эмульгирующие агенты, смягчающие вещества, увлажняющие вещества, консерванты, антиоксиданты, растворители, придающие аромат агенты и т.п., включая любые комбинации двух или более из них.

Композиции для ухода за кожей по настоящему описанию включают одно или несколько масел в качестве вспомогательного вещества. Масла играют главную роль в лечении заболеваний благодаря их уникальным профилям жирных кислот и высокому содержанию витаминов E и A, которые способствуют их защитным и увлажняющим свойствам. Некоторые масла также обладают природной защитой от УФ, способствуя эффективному увлажнению кожи и заметному уменьшению появления тонких линий и морщин. Они помогают питать и омолаживать клетки кожи, делая кожу мягкой, шелковистой и гладкой. Репрезентативные примеры масел, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, включают, но без ограничения, масло какао, масло ши, масло манго, масло алоэ, масло из семян тыквы, масло для тела Cocosnut Lime Verbena Body Butter, масло клюквы и т.д.

Масло ши имеет уникальный профиль жирных кислот, а высокое содержание витаминов E и A способствует его защитным и увлажняющим свойствам. Клинические испытания показали, что масло ши обеспечивает природную защиту от ультрафиолетового излучения, является эффективным увлажняющим средством для кожи и заметно уменьшает появление тонких линий и морщин. Его можно использовать в концентрациях от около 0,1 до около 5% (мас./мас.).

Масло какао представляет собой кремовый жир, извлеченный из семян какао (какао-бобов) и применяется для добавления вкуса, аромата и гладкости шоколаду, косметике, маслу для загара, мылу и множеству лосьонов и кремов для местного применения. Масло какао называют "идеальным увлажняющим средством" и применяют для сохранения кожи мягкой и эластичной. Масло какао является одним из самых известных стабильных, высококонцентрированных натуральных жиров, плавится при температуре тела и поэтому легко впитывается в кожу. Масло какао часто рекомендуется для лечения кожных заболеваний, таких как экзема и дерматит. При местном применении оно создает барьер между чувствительной кожей и окружающей средой, а также помогает удерживать влагу. Кроме того, масло какао содержит какао масс полифенол (СМР), вещество, которое ингибирует выработку иммуноглобулина IgE, который, как известно, усугубляет симптомы как дерматита, так и астмы. Его можно применять в концентрациях в диапазоне от около 0,1 до около 5% (мас./мас.).

Масло манго обладает естественными смягчающими свойствами, высокой антиокислительной способностью, ранозаживляющей и регенерирующей активностью. Масло манго традиционно используется в тропических лесах и тропиках благодаря его смягчающим, успокаивающим, увлажняющим и защищающим кожу свойствам и для восстановления пластичности и уменьшения дегенерации клеток кожи. Оно обладает защитным действием от ультрафиолетового излучения. Его применяют для лечения экземы и дерматита. Его можно применять в концентрациях от около 0,1 до около 5% (мас./мас.).

Масло алоэ представляет собой мягкое твердое масло при комнатной температуре, которое тает при контакте при температуре кожи. Масло алоэ можно использовать при сухой коже, чтобы содействовать увлажнению после воздействия солнца и других агрессивных элементов. Его можно применять в концентрациях от около 0,1 до около 5% (мас./мас.).

Композиции для ухода за кожей по настоящему описанию включают один или несколько эмульгирующих агентов. Примеры эмульгирующих агентов, которые можно применять для изготовления композиций по настоящему описанию, включают, но без ограничения, лаурилсульфат натрия, лауретсульфат натрия (или лаурилэфирсульфат натрия), полисорбат 60, полисорбат 80, эмульсионный воск, жирные кислоты, имеющие 12-18 атомов углерода, такие как ундециленовая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, цетостеариловый спирт, изостеариновая кислота, acasel, олеиновая кислота, гидроксипальмитиновая кислота, линолевая кислота и их производные, глицерил стеарат, пропиленгликоля моностеарат, сорбитан монолаурат, сорбитан монопальмитат, сорбитан моностеарат, сорбитан тристеарат, сорбитан моноолеат или сорбитан триолеат, или их смеси. В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий агент включает смесь глицерил стеарата и стеарата полиэтиленгликоля-100 (ARLACEL 165). Пригодные эмульгирующие агенты, кроме того, включают цетиловый спирт, аравийскую камедь, карбомеры, каррагинан, цетостеариловый спирт, воск церезин и любые их комбинации.

Композиции для ухода за кожей по настоящему изобретению могут содержать солибиллизатор. Подходящие солибиллизаторы включают гексиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или их смеси. Предпочтительный солибиллизатор включает пропиленгликоль. Количество солибиллизаторов, используемых в композиции, составляет 1-20% (мас./мас.) от общей массы композиции, например 3% (мас./мас.), 5% (мас./мас.).

Композиции для ухода за кожей по настоящему описанию могут содержать смягчающее вещество. Подходящие смягчающие вещества включают, например, стеариловый спирт, глицерилмоноолеат, глицерилмоноричинолеат, глицерилмоностеарат, цетиловый спирт, изопропилстеарат, стеариновую кислоту, изобутилпальмитат, изоцетилстеарат, олеиловый спирт, изопропиллаурат, гексиллаурат, децилолеат, октадекан-2-ол, изоцетиловый спирт, цетилпальмитат, диметилполисилоксан, ди-н-бутилсебакат, изопропилпальмитат, изопропилстеарат, бутилстеарат, полиэтиленгликоль, триэтиленгликоль, ланолиновый спирт, кунжутное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, касторовое масло, ацетилированные ланолиновые спирты, вазелиновое масло, минеральное масло, бутилмиристал, изостеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, изопропиллинолеат, лауриллактат, миристиллактат, децилолеат, миристилмиристал и их смеси. В некоторых вариантах осуществления смягчающее средство включает смесь полисорбата 80, цетилацетата, стеарилацетата, олеилацетата, ацетилированного ланолинового спирта (Cro-dalan AWS).

Композиции для ухода за кожей по настоящему изобретению могут содержать водную основу при необходимости. Вспомогательные вещества для масляной фазы включают масла, смягчающие вещества, эмульгирующие агенты и др. Эмульгирующие агенты способствуют диспергированию масляной фазы и водной фазы. Количество воды, используемое в композициях, находится в диапазоне от 30 до 80% (мас./мас.) от общей массы композиции, например составляет 50% (мас./мас.), 65% (мас./мас.).

Композиции для ухода за кожей по настоящему изобретению могут дополнительно содержать увлажняющее вещество. Примеры увлажняющих веществ, которые можно применять в контексте настоящего изобретения, включают, но без ограничения, глицерин, пропиленгликоль, циклометиконы, диметилены, сорбит, ксилит, мочевины, сахара и крахмалы, производные сахара и крахмала (например, алкоксилированную глюкозу), D-пантенол, гиалуроновую кислоту, лактамы моноэтаноламин, ацетамида моноэтаноламин, 2-пирролидон-5-карбоновую кислоту, мочевины и любые их смеси.

Композиции для ухода за кожей по настоящему изобретению могут дополнительно содержать загущающее вещество. Подходящие загущающие вещества включают полимеры на основе карбоновых кислот, такие как карбомеры (например, Carbopol® 954), кроссполимер акрилаты/винилнеодеканоат (например, Aculyn 38), натуральные камеди (например, гуаровая, ксантановая), производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза), PEG 6000, поливиниловый спирт, полиамид-5 и их смеси.

Композиции для ухода за кожей по настоящему изобретению могут содержать один или несколько консервантов. Примеры консервантов включают, но без ограничения, бензалкония хлорат, бреноксол, хлоргексидин, хлоркрезол и его производные, смесь метилизотиазолинона и феноксиэтанола (NEOLONE™ PE), феноксиэтанол, этиловый спирт, фенетиловый спирт, сорбат калия, диазолидинилмочевину, бензиловый спирт, парабены, взятые в отдельности, или в смеси.

Композиции для ухода за кожей по настоящему описанию могут содержать один или более агентов, регулирующих pH. Такие ингредиенты включают дерматологически приемлемые кислоты, основания и буферы. Значение pH таких композиций может составлять от около 4 до около 10, но предпочтительно находится в диапазоне от около 5 до около 8, в частности от около 5 до около 7,5.

Композиции для ухода за кожей по настоящему описанию могут содержать дополнительные ингредиенты для улучшения композиции. Такие ингредиенты включают пленкообразующие агенты, хелатообразующие агенты, нейтрализующие вещества, антиоксиданты, буферные агенты. Примеры таких ингредиентов хорошо известны в данной области.

Композиции для местного ухода за кожей по настоящему описанию могут быть изготовлены с ис-

пользованием способа, включающего

- а) получение масляной фазы путем объединения маслорастворимых ингредиентов;
- б) получение водной фазы путем объединения водорастворимых ингредиентов в теплой воде и добавление консерванта;
- с) объединение водной фазы, полученной на стадии б), и масляной фазы, полученной на стадии а), с последующей гомогенизацией.

Композиции для ухода за кожей по настоящему описанию могут быть частью набора или изделия и могут быть помещены в тубы, банки, бутылки, аэрозольные контейнеры и любые другие формы упаковки, которые облегчают местное применение. Композиции предназначены для местного нанесения руками или с использованием подходящего аппликатора для содействия соблюдению пациентом режима лечения и облегчения нанесения. Доза, количество и частота нанесений определяются специалистом в области лечения заболеваний, таким как терапевт, дерматолог и т.п.

Для упаковки могут быть использованы ламинированные тубы. Особенности и преимущества ламинированных туб включают способность сохранять гладкость, гибкость и мягкость, увеличивать срок годности продукта, превосходные барьерные свойства, отличную герметичность, стойкость к растрескиванию при печати, крышки для защиты от несанкционированного вскрытия с герметизирующими прокладками и горячее тиснение фольгой. Для упаковки можно также использовать тубы из полиэтилена высокой плотности (HDPE). Примерами являются предварительно напечатанные однослойные пластиковые тубы, изготовленные из смесей LDPE/LLDPE экструзионными методами и снабженные защелкивающимися откидными крышками, изготовленными из полипропилена.

Композицию для ухода за кожей по настоящему описанию можно применять для лечения и предупреждения возникновения псориаза, атопического дерматита или других кожных заболеваний, таких как сухая кожа, экзема, красная кожа, воспаленная кожа и/или потрескавшаяся кожа, для ослабления зуда и восстановления пораженных участков кожи до нормального состояния.

Композиции для ухода за кожей по настоящему описанию подвергались ускоренным и долгосрочным испытаниям стабильности.

Теперь описание будет описано более подробно со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

Примеры

№	Ингредиент	Пример 1 (% масса/масса)	Пример 2 (% масса/масса)
Масляная фаза			
1	Масло ши	3	2
2	Масло манго	2	3
3	Масло какао	2	2
4	Масло алоэ	2	2
5	Филагринол	8	8
6	Гидроксипропил биспальмитамид MEA (Ceramide PC-104)	1	1
7	Цетиловый спирт	1	1
8	Стеариновая кислота	1	1
9	Эмульсионный воск	3	3
10	Циклометикон	3	3
11	Диметикон	1	1
Водная фаза			
12	Ниацинамид	4	3
13	Глицирретининовая кислота	1	2
14	NEOLONE™ PE	0,5	-
15	Феноксизтанол	-	1
16	Пропиленгликоль	7	8
17	Глицерин	3	2
18	Динатрий EDTA	0,2	0,2
19	Оксид цинка	0,2	0,2
20	Ароматизирующее вещество	0,1	0,1
21	Очищенная вода	до 100 (кол-во, достаточное для доведения до 100%)	до 100

Методика.

Получение масляной фазы.

1. Масло ши, масло алоэ, масло манго, масло какао, цетиловый спирт, стеариновую кислоту и эмульсионный воск помещали в сосуд для обезвоженной масляной фазы и нагревали до 70°C+5°C до

полного расплавления.

2. К вышеуказанной смеси добавляли гидроксипропил биспальмитамид MEA (Ceramide PC-104).
3. Циклометикон и диметикон добавляли к масляной фазе (стадия 2) и продолжали перемешивание в течение 5 мин.
4. Филагринол добавляли к масляной фазе, полученной на стадии 3, и хорошо перемешивали. Получение водной фазы.
5. Очищенную воду вливали в главный сосуд для изготовления и нагревали до 70°C+5°C.
6. Динатрия эдетат (этилендиаминтетраацетат) добавляли к водной фазе, полученной на стадии 5, и перемешивали в течение 5 мин.
7. Пропиленгликоль и глицерин добавляли к водной фазе, полученной на стадии 6, и перемешивали в течение 5 мин, поддерживая температуру при 70°C+5°C. Получение лосьона.
8. Масляную фазу, полученную на стадии 4, добавляли к водной фазе, полученной на стадии 7, при перемешивании и гомогенизации.
9. Оксид цинка диспергировали в очищенной воде при 60°C+2°C. Дисперсию оксида цинка добавляли к продукту, полученному на стадии 8, при перемешивании и гомогенизации.
10. Ниацинамид растворяли в воде и добавляли к продукту, полученному на стадии 9, при перемешивании.
11. Добавляли глицирретиную кислоту, NEOLONE™ PE или феноксиэтанол и ароматизирующее вещество и хорошо перемешивали до равномерного распределения с получением конечной композиции.

№	Ингредиент	Пример 3 (% масса/масса)
Масляная фаза		
1	Масло ши	2
2	Масло манго	1
3	Масло какао	1
4	Масло алоэ	1
5	Филагринол	8
6	Гидроксипропил биспальмитамид MEA (Ceramide PC-104)	1
7	Цетиловый спирт	4
8	Arlacel-165 (Глицерилстеарат и PEG-100 стеарат)	8,0
9	Span-60 (Сорбитан моностеарат)	3
10	Циклометикон	3
11	Диметикон	1
12	Бутилированный гидрокситолуол	0,1
Водная фаза		
12	Ниацинамид	3
13	Глицирретиновая кислота	2
14	Феноксиэтанол	1
15	Глицерин	5
16	Динатрий EDTA	0,2
17	Оксид цинка	0,2
18	Ароматизирующее вещество	0,1
19	Очищенная вода	до 100

Методика.

1. Масло ши, масло алоэ, масло манго, масло какао, цетиловый спирт, Arlacel-165 и Span-60 помещали в сосуд для обезвоженной масляной фазы и нагревали до 70°C+5°C до полного расплавления.
2. Гидроксипропил биспальмитамид MEA (Ceramide PC-104), циклометикон, диметикон, бутилированный гидрокситолуол добавляли к вышеуказанной смеси и хорошо перемешивали. Затем к смеси добавляли филагринол и перемешивали до однородного распределения.
3. Очищенную воду вливали в главный сосуд для изготовления, нагревали до 70°C+5°C, последовательно добавляли динатрия эдетат, глицерин и перемешивали в течение 5 мин.
4. Масляную фазу, полученную на стадии 2, добавляли к водной фазе, полученной на стадии 3, при перемешивании и гомогенизации.
5. Водную дисперсию оксида цинка добавляли к продукту, полученному на стадии 4, при перемешивании и гомогенизации.
6. Ниацинамид растворяли в воде и добавляли к смеси при перемешивании.
7. Добавляли глицирретиную кислоту, феноксиэтанол и ароматизирующее вещество и хорошо перемешивали до равномерного распределения с получением конечной композиции.

№	Ингредиент	Пример 4 (% масса/масса)	Пример 5 (% масса/масса)
Масляная фаза			
1	Масло ши	2	3
2	Масло манго	1,5	2
3	Масло какао	1,5	2
4	Масло алоэ	1,5	2
5	Циклометикон	0,8	0,5
6	Филагринол	5	8
7	Гидроксипропил биспальмитамид MEA (Ceramide PC-104)	1	1
8	Цетостеариловый спирт	7,5	7,5
9	Ланолиновый спирт	1,5	1,5
10	Олеиловый спирт	1	1
11	Crodalan AWS	5,5	6
12	Span 60	1	1
13	Бутилированный гидрокситолуол	0,02	0,02
Водная фаза			
14	Ниацинамид	4	4
15	Глициретиновая кислота	1	1
16	Феноксиэтанол	1	1
17	Оксид цинка	0,2	0,2
18	Глицерин	6	6
19	Динатрий EDTA	0,2	0,2
20	Ксантановая камедь	0,15	--
21	Лимонная кислота	0,5	0,15
22	Цитрат натрия	0,9	0,78
23	Ароматизирующее вещество	0,2	0,2
24	Очищенная вода	до 100	до 100

Методика.

1. Масло ши, масло алоэ, масло манго, масло какао, цетостеариловый спирт, ланолиновый спирт, олеиловый спирт, Crodalan AWS и Span-60 помещали в сосуд для обезвоженной масляной фазы и нагревали до 70°C+5°C до полного расплавления.
2. Гидроксипропил биспальмитамид MEA (церамид PC-104), филагринол, циклометикон, бутилированный гидрокситолуол добавляли к вышеуказанной смеси и хорошо перемешивали.
3. Очищенную воду вливали в главный сосуд для изготовления и нагревали до 70°C+5°C, последовательно добавляли динатрия эдетат, глицерин, лимонную кислоту, цитрат натрия и перемешивали в течение 5 мин.
4. Масляную фазу, полученную на стадии 2, добавляли к водной фазе, полученной на стадии 3, при перемешивании и гомогенизации.
5. Водную дисперсию оксида цинка добавляли к продукту, полученному на стадии 4, при перемешивании и гомогенизации.
6. Ниацинамид растворяли в воде и добавляли к смеси при перемешивании.
7. Добавляли глициретиновую кислоту, феноксиэтанол, ксантановую камедь, ароматизирующее вещество и хорошо перемешивали до равномерного распределения с получением конечной композиции.

№	Ингредиент	Пример 6 (% масса/масса)
Масляная фаза		
1	Масло ши	1
2	Масло манго	2
3	Масло какао	2
4	Масло алоэ	2
5	Филагринол	8
6	Гидроксипропил биспальмитамид MEA (Ceramide PC-104)	1
7	Цетостеариловый спирт	0,5
8	Arlacel-165 (Глицерилстеарат и PEG-100 стеарат)	2
9	Span-60 (Сорбитан моностеарат)	0,25
10	Среднецепочечные триглицериды	2
11	Диметикон	2
Водная фаза		
12	Ниацинамид	4

13	Глицирретиновая кислота	1
14	Метилпарабен	0,2
15	Пропилпарабен	0,02
16	Бутилированный гидрокситолуол	0,1
17	Раствор сорбита 70%	2,5
18	Динатрий EDTA	0,2
19	Оксид цинка	0,2
20	Карбомер (980)	0,1
21	Пропиленгликоль	5,0
22	Троламин	0,1
23	Ароматизирующее вещество	0,2
24	Очищенная вода	до 100

Методика.

1. Масло ши, масло алоэ, масло манго, масло какао, цетостеариловый спирт, Arlacel-165 и Span-60 помещали в сосуд для обезвоженной масляной фазы и нагревали до 70°C+5°C до полного расплавления.

2. Гидроксипропил биспальмитамид MEA (Ceramide PC-104), диметикон, среднецепочечный триглицерид добавляли к вышеуказанной смеси и хорошо перемешивали. Затем к смеси добавляли филагринол и перемешивали до равномерного распределения.

3. Очищенную воду вливали в главный сосуд для изготовления, нагревали до 70°C+5°C, последовательно добавляли динатрия эдетат, пропиленгликоль, раствор сорбита, метилпарабен, пропилпарабен, бутилированный гидрокситолуол и перемешивали в течение 5 мин.

4. Масляную фазу, полученную на стадии 2, добавляли к водной фазе, полученной на стадии 3, при перемешивании и гомогенизации.

5. Водную дисперсию оксида цинка добавляли к продукту, полученному на стадии 4, при перемешивании и гомогенизации.

6. Ниацинамид растворяли в воде и добавляли к смеси при перемешивании.

7. Добавляли глицирретиновую кислоту и карбомер, троламин, ароматизирующее вещество и хорошо перемешивали до равномерного распределения с получением конечной композиции.

№	Ингредиент	Пример 7 (% масса/масса)
Масляная фаза		
1	Масло ши	1
2	Масло манго	0,5
3	Масло какао	0,5
4	Масло алоэ	0,5
5	Филагринол	5
6	Гидроксипропил биспальмитамид MEA (Ceramide PC-104)	1
7	Цетиловый спирт	2
8	Arlacel-165 (Глицерилстеарат и PEG-100 стеарат)	5
9	Span-60 (Сорбитан моностеарат)	3
10	Полиамид 5	3
11	Циклометикон	4
12	Бутилированный гидрокситолуол	0,1
Водная фаза		
13	Ниацинамид	4
14	Глицирретиновая кислота	1
15	Феноксизтанол	1
16	Глицерин ВР	4
17	Лимонная кислота моногидрат	0,5
18	Цитрат натрия	0,9
19	Динатрий EDTA	0,2
20	Оксид цинка	0,2
21	Ароматизирующее вещество	0,1
24	Очищенная вода	до 100

Методика.

1. Масло ши, масло алоэ, масло манго, масло какао, цетиловый спирт, Arlacel-165 и Span-60 помещали в сосуд для обезвоженной масляной фазы и нагревали до 70°C+5°C до полного расплавления.

2. Гидроксипропил биспальмитамид MEA (церамид PC-104), циклометикон, полиамид-5, бутилированный гидрокситолуол добавляли к вышеуказанной смеси и хорошо перемешивали. Затем к смеси добавляли филагринол и перемешивали до равномерного распределения.

3. Очищенную воду вливали в главный сосуд для изготовления, нагревали до $70^{\circ}\text{C}+5^{\circ}\text{C}$, последовательно добавляли динатрия эдетат, оксид цинка, лимонной кислоты моногидрат и цитрат натрия и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли глицерин и перемешивали до равномерного распределения.

4. Масляную фазу, полученную на стадии 2, добавляли к водной фазе, полученной на стадии 3, при перемешивании и гомогенизации.

5. Ниацинамид растворяли в воде и добавляли к смеси при перемешивании.

6. Добавляли глицирретиную кислоту, феноксиэтанол и ароматизирующее вещество и хорошо перемешивали до равномерного распределения с получением конечной композиции.

Исследование стабильности

Стабильность композиций для местного ухода за кожей по настоящему описанию оценивали с помощью ускоренных испытаний стабильности. Композицию получали в соответствии с формулой и методикой по примеру 7, подвергали испытанию на стабильность в условиях различной температуры и влажности и в разные моменты времени измеряли pH, вязкость. Было обнаружено, что композиция является стабильной в ускоренных условиях. В таблице представлены данные результатов исследования.

Исследование стабильности

Условия теста	Период времени	Описание	Идентификация (Ниацинамид, керамид, филагринол глицирретиновая кислота)	Идентификация филагринола	%Анализ ниацинамида	%Анализ феноксиэтанола	% Анализ ВНТ	pH	Вязкость
	Пределы	Крем от грязно-белого до бледно-желтого	Время удерживания на хроматограмме	Красновато-коричневый цвет подтверждает присутствие белка	Не менее 90% и не более 110%	Не менее 60% и не более 110%	Не менее 80% и не более 110%	4,5-7,0	Между 10000 и 12000 cps
25°C/ 60%RH	1М	Соотв.	Соотв.	Соотв.	100,6	100,8	96,4	5,92	30720
	3М	Соотв.	Соотв.	Соотв.	102,4	99,2	94,8	5,92	31860
	6М	Соотв.	Соотв.	Соотв.	101,2	99,0	92,3	5,84	36840
40°C/ 75%RH	1М	Соотв.	Соотв.	Соотв.	98,8	99,8	97,4	5,95	28860
	3М	Соотв.	Соотв.	Соотв.	102,6	93,2	93,9	5,94	31260
	6М	Соотв.	Соотв.	Соотв.	101,9	89,4	92,1	5,87	35310

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для местного применения для ухода за кожей, содержащая:

- (i) ниацинамид,
- (ii) глицирретиную кислоту,
- (iii) филагринол,
- (iv) псевдоцерамид,
- (v) одно или несколько масел,
- (vi) одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

2. Композиция для местного применения по п.1, отличающаяся тем, что количество ниацинамида находится в диапазоне от 0,5 до 5% (мас./мас.) от общей массы композиции.

3. Композиция для местного применения по п.1, отличающаяся тем, что количество глицирретиновой кислоты находится в диапазоне от 0,1 до 5% (мас./мас.) от общей массы композиции.

4. Композиция для местного применения по п.1, отличающаяся тем, что количество филагринола находится в диапазоне от 0,3 до 10% (мас./мас.) от общей массы композиции.

5. Композиция для местного применения по п.1, отличающаяся тем, что количество псевдоцерамида находится в диапазоне от 0,1 до 5% (мас./мас.) от общей массы композиции.

6. Композиция для местного применения для ухода за кожей, содержащая:

- (i) ниацинамид,
- (ii) глицирретиную кислоту,
- (iii) филагринол,
- (iv) псевдоцерамид,
- (v) одно или несколько масел,
- (vi) один или более эмульгирующих агентов,
- (vii) воду.

7. Композиция для местного применения по п.6 или п.1, отличающаяся тем, что масла выбраны из масла какао, масла ши, масла манго, масла алоэ, масла из семян тыквы, масла для тела Coconut Lime Verbena Body Butter, масла клюквы или их смесей.

8. Композиция для местного применения по п.7, отличающаяся тем, что масла представляют собой масло какао, масло ши, масло манго и масло алоэ.

9. Композиция для местного применения по п.8, отличающаяся тем, что масла представляют собой 0,5% (мас./мас.) масла какао, 1% (мас./мас.) масла ши, 0,5% (мас./мас.) масла манго и 0,5% (мас./мас.) масла алоэ.

10. Композиция для местного применения по п.6, отличающаяся тем, что эмульгирующие агенты выбраны из лаурилсульфата натрия, лауретсульфата натрия (или лаурилэфирсульфата натрия), полисорбата 60, полисорбата 80, эмульсионного воска, жирных кислот, имеющих 12-18 атомов углерода, цетостеарилового спирта, изостеариновой кислоты, агасел, олеиновой кислоты, гидроксиолеиновой кислоты, линолевой кислоты, глицерил стеарата, полиэтиленагликоль-100 стеарата, пропиленгликоля моностеарата, сорбитана монолаурата, сорбитана монопальмитата, сорбитана моностеарата, сорбитана тристеарата, сорбитана моноолеата или сорбитана триолеата или их смесей.

