

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041180**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.22

(21) Номер заявки
201991699

(22) Дата подачи заявки
2017.02.16

(51) Int. Cl. **A61K 31/60** (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 8/368 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(54) КОНЬЮГАТ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ПЕПТИДА

(43) **2020.01.21**

(86) **PCT/KR2017/001725**

(87) **WO 2018/151352 2018.08.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАРЕДЖЕН КО., ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:
Чунг Йонг Жи, Ким Эюн Ми (KR)

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

(56) CHOI, J.M. et al., "Solubility Enhancement of Salicylic Acid by Complexation with Succinoglycan Monomers Isolated from *Sinorhizobium Meliloti*", Bulletin of the Korean Chemical Society, 2012, vol. 33, no. 6, pages 2091-2094, See pages 2091-2092

KATO, A. et al., "Mutational Analysis of Protein Solubility Enhancement Using Short Peptide Tags", Biopolymers, 2007, vol. 85, no. 1, pages 12-18, See abstract

CAO, F. et al., "Propylene Glycol-linked Amino Acid/dipeptide Diester Prodrugs of Oleanolic Acid for PEP1-mediated Transport: Synthesis, Intestinal Permeability, and Pharmacokinetics", Molecular Pharmaceutics, 2013, no. 10, pages 1378-1387, See the entire document

GOLOVANOVA, A.P. et al., "A Simple Method for Improving Protein Solubility and Long-term Stability", Journal of the American Chemical Society, 2004, vol. 126, pages 8933-8939, See the entire document

WO-A2-2009125925

(57) Изобретение относится к противобактериальной, противовоспалительной или антиоксидантной композиции и, в частности, к соединению, имеющему структуру, в которой салициловая кислота связана с пептидом ковалентной связью, а также к противобактериальной, противовоспалительной или антиоксидантной фармацевтической или косметической композиции, содержащей соединение. Соединение, имеющее структуру, в которой салициловая кислота связана с пептидом ковалентной связью, согласно настоящему изобретению, обладает превосходной физиологической активностью, такой как противобактериальная, противовоспалительная или антиоксидантная активность, а также превосходными характеристиками, такими как растворимость в воде, и, таким образом, соединение может с выгодой применяться в различных областях производства продуктов питания, лекарственных или косметических средств.

B1**041180****041180****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему структуру, в которой салициловая кислота связана с пептидом ковалентной связью, и к его применению.

Уровень техники

Салициловая кислота - соединение, имеющее химическую формулу $C_7H_6O_3$, которая соответствует О-оксибензойной кислоте. Поскольку салициловая кислота обладает различными физиологическими активностями, такими как противобактериальная, противовоспалительная или антиоксидантная активность, а также жаропонижающая или анальгетическая активность, ее широко используют в продуктах питания, лекарственных средствах, косметике и т.д. Например, салициловая кислота применяется в качестве отшелушивающего средства, средства для ухода за волосами, средства от перхоти или средства для ухода за кожей в косметических композициях, а производные салициловой кислоты применяются в качестве консервантов, поглотителей УФ-излучения, ароматизаторов, растворителей и т.д. в косметической продукции (публикация патента Республики Кореи 10-2009-0004980). Кроме того, салициловая кислота и ее производные оказывают биологическое воздействие на кожу и, в частности, применяются для уменьшения основных клинических симптомов старения кожи, таких как мелкие и глубокие морщины, разрушение кожных тканей, изменение цвета кожи, а также потеря плотности и натяжения кожи (публикация патента Республики Кореи 10-2000-0017297).

Впрочем, применение салициловой кислоты и ее производных может вызывать покалывание, зуд и ощущение стянутости, которые вызывают значительный дискомфорт после нанесения на кожу, и в результате пользователи с чувствительной кожей часто страдают от повреждения при использовании таких соединений. Кроме того, поскольку салициловая кислота обладает очень низкой растворимостью в воде, для ее растворения необходимо добавлять различные органические растворители, что может сделать композиции, содержащие салициловую кислоту, менее удобными.

Таким образом, существует потребность в разработке нового соединения, которое может уменьшить недостатки салициловой кислоты, в частности низкую растворимость в воде, а также может повысить физиологическую эффективность салициловой кислоты.

Описание вариантов осуществления

Техническая задача

Для устранения существующих недостатков салициловой кислоты цель настоящего изобретения состоит в предоставлении вещества, обладающего превосходными свойствами, такими как растворимость в воде, обладающего эквивалентной или более высокой физиологической активностью, чем у природной формы салициловой кислоты.

Решение задачи

Для достижения вышеуказанной цели в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру, в которой салициловая кислота связана с пептидом ковалентной связью.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения пептид может состоять из последовательностей 2-30 аминокислот, последовательностей 5-20 аминокислот, последовательностей 8-15 аминокислот или последовательностей 10-12 аминокислот, но не ограничен этим.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения пептид может быть водорастворимым пептидом, но не ограничен этим. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения в водорастворимом пептиде доля аминокислот, имеющих гидрофильные боковые цепи, может достигать 50% или больше, 60% или больше, 70% или больше, 80% или больше, 90% или больше или 100%. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в водорастворимом пептиде количество аминокислот, имеющих гидрофобные боковые цепи, может составлять пять или меньше, четыре или меньше, три или меньше, две или меньше или одну, или ни одной.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения пептид может быть пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 - SEQ ID NO: 4, но не ограничен этим.

Кроме того, в настоящем изобретении предложена противобактериальная, противовоспалительная или антиоксидантная фармацевтическая композиция, включающая любое из соединений, описанных выше.

Кроме того, в настоящем изобретении предложена противобактериальная, противовоспалительная или антиоксидантная косметическая композиция, включающая любое из соединений, описанных выше.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения косметическая композиция может содержать такой состав, как смягчающее средство, питательный тоник, питательный крем, массажный крем, эссенцию, крем для кожи вокруг глаз, очищающий крем, очищающую пену, очищающую воду, маску для лица, спрей, порошок, тоник для волос, крем для волос, лосьон для волос, шампунь для волос, ополаскиватель для волос, кондиционер для волос, спрей для волос, аэрозоль для волос, помаду, золь-гель, эмульсию, масло, воск или аэрозоль, но не ограниченный этим.

Полезные эффекты изобретения

Соединение, имеющее структуру, в которой салициловая кислота связана с пептидом ковалентной связью, согласно настоящему изобретению обладает превосходной физиологической активностью, такой как противобактериальная, противовоспалительная или антиоксидантная активность, а также превосход-

ными свойствами, такими как растворимость в воде, и, таким образом, соединение может с пользой применяться в различных областях производства продуктов питания, лекарственных средств, косметики и т.д.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлено изображение, на котором показана растворимость соединений согласно настоящему изобретению и салициловой кислоты в воде.

На фиг. 2А представлены изображения иммуноокрашивания, на которых показана морфология и количество кератиноцитов после обработки соединениями согласно настоящему изобретению и салициловой кислотой соответственно.

Фиг. 2В является графиком, на котором показано относительное количество кератиноцитов в соответствии с используемыми при обработке концентрациями соединений.

На фиг. 3А и 3В представлены изображения и графики, на которых показана противобактериальная активность против *Propionibacterium asnes* после обработки соединениями согласно настоящему изобретению и салициловой кислотой соответственно.

На фиг. 4А и 4В представлены результаты сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) и график, на котором показаны относительные уровни внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), соответственно демонстрирующие действие соединений согласно настоящему изобретению и салициловой кислоты на человеческие клетки дермальной папиллы волосяного фолликула (HNDPC).

На фиг. 5А и 5В представлены результаты FACS и график, на котором показаны относительные уровни внутриклеточных АФК, соответственно демонстрирующие действие соединений согласно настоящему изобретению и салициловой кислоты на фибробласты NIH3T3.

На фиг. 6А и 6В представлены результаты FACS и график, на котором показаны относительные уровни внутриклеточных АФК, соответственно демонстрирующие действие соединений согласно настоящему изобретению и салициловой кислоты на кератиноциты HaCaT.

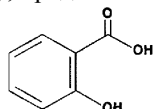
На фиг. 7А и 7В представлены результаты иммуногистохимического окрашивания и ОТ-ПЦР, демонстрирующие действие соединений согласно настоящему изобретению и салициловой кислоты на экспрессию внеклеточного матрикса в кератиноцитах HaCaT соответственно.

На фиг. 8 показано изображение электрофореза, демонстрирующее действие соединений согласно настоящему изобретению и салициловой кислоты на вызванную *Propionibacterium asnes* экспрессию воспалительных цитокинов в кератиноцитах HaCaT.

Лучший вариант осуществления изобретения

Для достижения вышеуказанных целей в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру, в которой салициловая кислота связана с пептидом ковалентной связью.

Салициловая кислота может быть 2-гидроксibenзойная кислотой, имеющей химическую формулу $C_7H_6O_3$, и может иметь химическую структуру, представленную следующей формулой.



В настоящем описании термин "пептид" означает линейную молекулу, образованную аминокислотными остатками, которые связаны друг с другом пептидной связью. Пептид может быть получен в соответствии со стандартным методом биологического или химического синтеза, известным в данной области, в частности методами твердофазного синтеза (Merrifield, J. Amer. Chem. Soc. 85:2149-54(1963); Stewart, et al., Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., Pierce Chem. Co., Rockford, 111 (1984)).

Пептид может повышать растворимость салициловой кислоты, и в этом отношении пептид может быть водорастворимым пептидом, но не ограничивается этим. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения пептид может состоять из последовательностей из 2-30 аминокислот, последовательностей из 5-20 аминокислот, последовательностей из 8-15 аминокислот или последовательностей из 10-12 аминокислот. В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения в пептиде доля аминокислот, имеющих гидрофильные боковые цепи, может достигать 50% или больше, 60% или больше, 70% или больше, 80% или больше, 90% или больше или 100%. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения в пептиде доля аминокислот, имеющих гидрофобные боковые цепи, может составлять не больше 50%, 40% или меньше, 30% или меньше, 20% или меньше, 10% или меньше или 0%. При использовании в настоящем описании "аминокислоты, имеющие гидрофильные боковые цепи" представляют собой аргинин (Arg), гистидин (His), лизин (Lys), аспарагиновую кислоту (Asp), глутаминовую кислоту (Glu), серин (Ser), треонин (Thr), аспарагин (Asn), глутамин (Gln), цистеин (Cys), селеноцистеин (Sec), глицин (Gly) и пролин (Pro), и "аминокислоты, имеющие гидрофобные боковые цепи" представляют собой аланин (Ala), валин (Val), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), метионин (Met), фенилаланин (Phe), тирозин (Tyr) и триптофан (Trp), но не ограничиваются этим. В дополнение к вышеуказанным аминокислотам, которые существуют в природе, могут использоваться их варианты и т.д., без ограничения. В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения в пептиде количество аминокислот, имеющих гидрофобные боковые цепи, может составлять пять или меньше,

четыре или меньше, три или меньше, две или меньше или одну или они могут отсутствовать. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения пептид может быть пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 - SEQ ID NO: 4, но не ограничен этим.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению может обладать превосходной растворимостью в воде (см. фиг. 1B), а также может обладать способностью стимулировать рост кератиноцитов (см. фиг. 2A и 2B). Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению может обладать противобактериальной активностью против *Propionibacterium acnes* (см. фиг. 3A и 3B), а также антиоксидантной активностью в отношении различных клеточных линий (см. фиг. 4A-6B). Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению может увеличивать экспрессию внеклеточного матрикса, секретируемого из клеток (см. фиг. 7A и 7B), и может обладать ингибирующей активностью в отношении вызванной *Propionibacterium acnes* экспрессии воспалительных цитокинов (см. фиг. 8).

Соединение согласно настоящему изобретению само по себе может быть очень стабильным, однако его стабильность может быть дополнительно улучшена при модификации какой-либо аминокислоты, входящей в состав пептида, связанного с соединением. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения N-конец пептида может быть связан с защитной группой, выбранной из группы, состоящей из ацетильной группы, флуоренилметоксикарбонильной группы, формильной группы, пальмитоильной группы, миристильной группы, стеарильной группы и полиэтиленгликоля (ПЭГ), что дополнительно повышает стабильность. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения пептид может быть связан с защитной группой, выбранной из группы, состоящей из ацетильной группы, флуоренилметоксикарбонильной группы, формильной группы, пальмитоильной группы, миристильной группы, стеарильной группы и полиэтиленгликоля (ПЭГ), что дополнительно повышает стабильность.

Вышеописанная аминокислотная модификация может обеспечивать значительное повышение стабильности соединения согласно настоящему изобретению. При использовании в настоящем документе термин "стабильность" включает значение стабильности "in vitro", такой как стабильность при хранении (например, стабильность при хранении при комнатной температуре), а также стабильность "in vivo". Кроме того, вышеописанная защитная группа может служить для защиты соединения согласно настоящему изобретению от воздействия протеаз in vivo и in vitro.

Кроме того, в настоящем описании предложена противобактериальная, противовоспалительная или антиоксидантная композиция, включающая соединение в качестве действующего вещества. Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения в настоящем изобретении предложена композиция для улучшения состояния кожи, при этом композиция включает соединение в качестве действующего вещества. В настоящем описании композиция может быть в форме фармацевтической композиции, продукта диетического питания или косметической композиции, но не ограничена этим. Кроме того, в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения улучшение состояния кожи соединением согласно настоящему изобретению может включать уменьшение морщин, улучшение эластичности кожи, предотвращение старения кожи, улучшение увлажнения кожи, восстановление повреждений или регенерацию кожи, но не ограничено этим.

Поскольку композиция согласно настоящему изобретению включает вышеописанное соединение согласно настоящему изобретению в качестве действующего вещества, описания, общие для них, пропущены, чтобы избежать излишней сложности настоящего описания.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения композиция согласно настоящему изобретению является фармацевтической композицией, включающей (a) фармацевтически эффективное количество вышеописанного соединения согласно настоящему изобретению и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем описании термин "фармацевтически эффективное количество" означает количество, которое является достаточным для обеспечения вышеописанной эффективности или активности соединения согласно настоящему изобретению.

Фармацевтически приемлемый носитель, входящий в состав фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, может включать лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмал, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинат, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп, метилцеллюлозу, метилгидроксibenзоат, пропилгидроксibenзоат, тальк, стеарат магния, минеральное масло и т.д., которые обычно используются при изготовлении лекарственных форм, но не ограничен этим. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению в дополнение к вышеуказанным ингредиентам может дополнительно включать смазывающее вещество, смачивающее вещество, подсластитель, ароматизатор, эмульгатор, суспендирующее вещество, консервант и т.д. Подходящий фармацевтически приемлемый носитель и состав подробно описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995).

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть изготовлена в виде стандартной лекарственной формы или включена в многодозовый контейнер с использованием фарма-

цветически приемлемого носителя и/или вспомогательного вещества в соответствии со способом, который может быть легко осуществлен специалистами в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. В этом отношении композиция может быть в форме раствора, суспензии или эмульсии в масляной или водной среде или в форме экстракта, порошка, гранул, таблетки, капсулы или геля (например, гидрогеля) и может дополнительно включать диспергирующее вещество или стабилизатор.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению могут вводить перорально или парентерально во время клинического введения и могут использовать в форме обычного фармацевтического препарата. То есть фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению могут вводить в различных формах для перорального и парентерального введения во время практического клинического введения. Композиция может быть изготовлена с использованием обычно используемого разбавителя или вспомогательного вещества, такого как наполнитель, основа, связующее вещество, смачивающее вещество, разрыхлитель, поверхностно-активное вещество и т.д. Твердые лекарственные формы для перорального введения могут включать таблетку, пилюлю, порошок, гранулы, капсулу и т.д., при этом такие твердые лекарственные формы могут быть изготовлены путем смешивания растительного экстракта или ферментированного продукта растительного происхождения по меньшей мере с одним вспомогательным веществом, например крахмалом, карбонатом кальция, сахарозой, лактозой, желатином и т.д. В дополнение к вспомогательному веществу также можно использовать смазывающее вещество, такое как стеарат магния, тальк и т.д. Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут включать суспензию, жидкую лекарственную форму для внутреннего применения, эмульсию, сироп и т.д. В дополнение к стандартно используемому разбавителю, такому как вода и вазелиновое масло, также могут быть включены различные вспомогательные вещества, например, смачивающее вещество, подсластитель, ароматическое вещество, консервант и т.д. Лекарственные формы для парентерального введения могут включать стерильный водный раствор, неводный растворитель, суспензию, эмульсию, лиофилизированную форму и суппозиторий. Неводный растворитель или суспензия могут включать пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло, такое как оливковое масло, сложный эфир для инъекций, такой как этилолеат, и т.д. В качестве основы для суппозитория может использоваться витепсол, макрогол, tween 61, масло какао, лауриновое масло, глицерин, желатин и т.д.

Единичные дозированные формы могут содержать, например, 1, 2, 3 или 4 однократные дозы или половину, одну треть или одну четверть однократной дозы. Однократная доза содержит количество активного лекарства, вводимое разово, и обычно соответствует полной, половине, трети или четверти суточной дозы.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть изготовлена в виде единичной лекарственной формы или включена в многодозовый контейнер при использовании фармацевтически приемлемого носителя и/или вспомогательного вещества согласно методу, который может быть легко выполнен специалистами в данной области, к которой относится настоящее изобретение. В этом отношении лекарственная форма может быть в форме раствора, суспензии или эмульсии в масляной или водной среде или в форме экстракта, порошка, гранул, таблетки, капсулы или геля (например, гидрогеля) и может дополнительно включать диспергирующее вещество или стабилизатор.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения композиция согласно настоящему изобретению может быть косметической композицией, включающей (а) косметически эффективное количество вышеописанного соединения согласно настоящему изобретению и (b) косметически приемлемый носитель.

В настоящем описании термин "косметически эффективное количество" означает количество, которое является достаточным для обеспечения вышеописанной улучшающей кожу эффективности соединения согласно настоящему изобретению.

Косметическая композиция согласно настоящему изобретению может быть изготовлена в виде любого состава, стандартного в данной области и, например, изготовлена в виде раствора, суспензии, эмульсии, пасты, геля, крема, лосьона, порошка, мыла, очищающего средства, содержащего поверхностно-активное вещество, масла, порошковой основы, эмульсионной основы, восковой основы, спрея и т.д., но не ограничена этим. В частности, косметическая композиция может быть изготовлена в виде различных составов, таких как смягчающее средство, питательный тоник, питательный крем, массажный крем, эссенция, крем для кожи вокруг глаз, очищающий крем, очищающая пена, очищающая вода, маска для лица, спрей, порошок, тоник для волос, крем для волос, лосьон для волос, шампунь для волос, ополаскиватель для волос, кондиционер для волос, спрей для волос, аэрозоль для волос, помада, раствор, такой как гель, золь-гель, эмульсия, масло, воск или аэрозоль и т.д., но не ограничена этим.

В случае, когда композиция согласно настоящему изобретению является пастой, кремом или гелем, в качестве компонента-носителя может использоваться жидкий животный жир, растительное масло, воск, парафин, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоль, силикон, бентонит, диоксид кремния, тальк, оксид цинка и т.д.

В случае, когда композиция согласно настоящему изобретению является порошком или спреем, в качестве компонента-носителя может использоваться лактоза, тальк, диоксид кремния, гидроксид алю-

миния, силикат кальция или порошок полиамида. В частности, когда композиция согласно настоящему изобретению является спреем, она может дополнительно включать пропеллент, такой как хлорфторуглеводород, пропан/бутан или диметиловый эфир, но не ограничена этим.

В случае, когда композиция согласно настоящему изобретению является раствором или эмульсией, в качестве компонента-носителя может использоваться растворитель, солюбилизатор или эмульгатор. Например, может использоваться вода, этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутилгликолевое масло, жирный сложный эфир глицерина или сложный эфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля или сорбитана, но не ограничивается этим.

В случае, когда композиция согласно настоящему изобретению является суспензией, в качестве компонента-носителя может использоваться жидкий разбавитель, такой как вода, этанол или пропиленгликоль; суспендирующее вещество, такое как этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксизтилированный сложный эфир сорбита и полиоксизтилированный сложный эфир сорбитана; микрокристаллическая целлюлоза; метагидроксид алюминия; бентонит; агар; трагакант и т.д., но не ограничивается этим.

В случае, когда композиция согласно настоящему изобретению является очищающим средством, содержащим поверхностно-активное вещество, в качестве компонента-носителя может использоваться сульфат алифатического спирта, сульфат эфира алифатического спирта, моноэфир сульфосукциновой кислоты, изетионат, производные имидазолиния, метилтаурат, саркозинат, сульфат эфира амида жирной кислоты, алкиламидобетаин, алифатический спирт, глицерид жирной кислоты, диэтаноламид жирной кислоты, растительное масло, производные ланолина, этоксилированный сложный эфир глицерина и жирной кислоты и т.д., но не ограничивается этим.

В случае, когда композиция согласно настоящему изобретению является шампунем для волос, соединение согласно настоящему изобретению может быть смешано с основными компонентами шампуня, такими как загуститель, поверхностно-активное вещество, регулятор вязкости, увлажняющее средство, регулятор pH, консервант, эфирное масло и т.д. В качестве загустителя может использоваться CDE. В качестве поверхностно-активного вещества может использоваться LES, который является анионным поверхностно-активным веществом и кокобетаином, который является амфотерным поверхностно-активным веществом. В качестве регулятора вязкости может использоваться поликватерниум. В качестве увлажняющего средства может использоваться глицерин. В качестве регулятора pH могут использоваться лимонная кислота или гидроксид натрия. В качестве консерванта может использоваться экстракт грейпфрута. Кроме того, могут быть добавлены эфирные масла (например, кедровое, мятное, розмариновое и т.д.), аминокислоты шелка, пантенол и витамин Е. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, когда соединение согласно настоящему изобретению принимается за 100 частей по весу, могут быть смешаны 5-10 частей по весу CDE; 30-40 частей по весу LES; 10-20 частей по весу кокобетаина; 0,1-0,2 части по весу поликватерниума; 5-10 частей по весу глицерина; 0,1-1,01 части по весу экстракта грейпфрута; 0,5-1 части по весу аминокислот шелка; 0,5-1 части по весу пантенола; 0,5-2 части по весу витамина Е и 0,01-0,1 части по весу по меньшей мере одного из кедрового, мятного и розмаринового эфирного масла, но не ограничивается этим.

Компоненты, входящие в состав косметической композиции согласно настоящему изобретению, могут включать компоненты, обычно используемые в косметических композициях, в дополнение к соединению согласно настоящему изобретению в качестве действующего вещества и компонента-носителя и могут включать, например, обычные добавки, такие как антиоксидант, стабилизатор, солюбилизатор, витамин, пигмент и ароматизатор, но не ограничиваются этим.

Далее настоящее изобретение будет подробно описано со ссылкой на примеры.

Впрочем, эти примеры представлены исключительно в иллюстративных целях, и содержание настоящего описания не должно ограничиваться следующими примерами.

Примеры

Пример 1. Синтез соединений согласно настоящему изобретению.

1-1. Синтез пептидов.

1-1-1. Синтез пептида SEQ ID NO: 1.

700 мг хлортритилхлоридной смолы (смола CTL, Nova biochem [0064] номер по кат. 01-64-0021) добавляли в реактор и к ней добавляли 10 мл метилхлорида (MX) с последующим перемешиванием в течение 3 мин. Раствор удаляли, добавляли 10 мл диметилформамида (ДМФА) и перемешивали в течение 3 мин для удаления растворителя. В реактор добавляли 10 мл раствора дихлорметана и к нему добавляли 200 ммоль Fmoc-His(Trt)-OH (Bachem, Swiss) и 400 ммоль диизопропилэтиламина (DIEA), перемешивали до полного растворения и оставляли реагировать при перемешивании в течение 1 ч. После реакции выполняли промывку и метанол и DIEA (2:1) растворяли в дихлорметане (ДХМ) и оставляли реагировать в течение 10 мин с последующей промывкой избыточным количеством ДХМ/ДМФА (1:1). Раствор удаляли, добавляли 10 мл ДМФА и перемешивали в течение 3 мин. Затем растворитель снова удаляли. В реактор добавляли 10 мл раствора для снятия защиты (20% пиперидина/ДМФА) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем раствор удаляли. Добавляли эквивалентное количество раствора для снятия защиты и оставляли реагировать в течение 10 мин. Затем раствор удаляли и промывали два раза ДМФА, один раз MX, один раз ДМФА по 3 мин. В результате получали смолу

His(Trt)-CTL.

10 мл раствора ДМФА добавляли в новый реактор и добавляли 200 ммоль Fmoc-Thr(tBu)-OH (Bachem, Swiss), 200 ммоль HoBt и 200 ммоль Bop и перемешивали до полного растворения. В реактор добавляли 400 ммоль DIEA в двух порциях и перемешивали в течение по меньшей мере 5 мин до полного растворения твердой фазы. Смешанный раствор, в котором были растворены аминокислоты, добавляли в реактор, содержащий смолу без защитных групп, и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч при перемешивании. Реакционный раствор удаляли и проводили перемешивание с раствором ДМФА три раза по 5 мин с последующим удалением. Небольшое количество реакционной смолы отбирали и проверяли ее реакционную способность с помощью теста Кайзера (нингидринового теста). Реакцию снятия защиты проводили два раза при использовании раствора для снятия защиты так же, как описано выше с получением смолы Thr(tBu)-His(Trt)-CTL. Надлежащую промывку проводили с помощью ДМФА и МХ, после чего проводили тест Кайзера. Затем проводили следующий тест на присоединение аминокислот так же, как указано выше.

В соответствии с выбранной аминокислотной последовательностью Fmoc-Trp, Fmoc-Gly, Fmoc(Gly), Fmoc-Lys(Boc), Fmoc-Lys(Boc), Fmoc-Ser(tBu), Fmoc-Lys(Boc) и Fmoc-Tyr(tBu) последовательно подвергали реакции в таком порядке. Fmoc-защитную группу подвергали реакции с раствором для снятия защиты два раза по 10 мин, а затем тщательно промывали и удаляли. Добавляли уксусный ангидрид и DIEA, HoBt и проводили ацетилирование в течение 1 ч, после чего полученную пептидильную смолу промывали ДМФА, МХ и метанолом, по три раза каждым, и газообразный азот медленно пропускали над смолой для ее сушки. Затем смолу полностью сушили в вакууме в присутствии P₂O₅. Добавляли 30 мл раствора для снятия [95% трифторуксусной кислоты, 2,5% дистиллированной воды и 2,5% тиаоизола], а затем проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч с периодическим перемешиванием. Смолу отфильтровывали и промывали небольшим количеством раствора ТФУ, после чего фильтрат объединяли с маточным раствором. После перегонки при пониженном давлении с двукратным уменьшением общего объема инициировали осаждение при использовании 50 мл холодного эфира и образовавшийся осадок собирали центрифугированием с последующей промывкой два раза холодным эфиром. После удаления маточного раствора полученный продукт в достаточной степени сушили в атмосфере азота, синтезировав 1,15 г неочищенного пептида Ac-YKSKKGGWTH (SEQ ID NO: 1) (выход 89,5%). Его молекулярная масса составляла 1233,3 (теоретическое значение: 1233,4) согласно измерению с помощью анализатора молекулярной массы.

1-1-2. Синтез пептидов SEQ ID NO: 2 - SEQ ID NO: 4.

Пептид SEQ ID NO: 2 (Tyr-Ile-Ser-Lys-Lys-His-Ala-Gly-Lys-Asn-Trp-Phe: YISKKHAGKNWF), пептид SEQ ID NO: 3 (Lys-Leu-Lys-Lys-Thr-Glu-Thr-Gln: KLKKTETQ) и пептид SEQ ID NO: 4 (Glu-Leu-Ile-Glu-His-Gly-Gly-Gly-Arg-Pro-Ala-Asp: ELIEHGGGRPAD) синтезировали так же, как в Примере 1-1-1.

SEQ ID NO	Аминокислотная последовательность	Таблица 1	
		Аналитическое значение (анализатор молекулярной массы)	
		Аналитическое значение	Теоретическое значение
1	Ac-YKSKKGGWTH	1233,3	1233,4
2	YISKKHAGKNW	1478,8	1478,7
3	KLKKTETQ	975,1	975,1
4	ELIEHGGGRPAD	1250,9	1250,35

1-2. Синтез соединений согласно настоящему изобретению.

В реактор для синтеза пептидов добавляли пептидильную смолу (1 ммоль), 10 мл 1-метил-2-пирролидона (NMP, 270 мг (2,0 экв.) 1-гидроксibenзотриазола (HOBT) и 759 мг (2,0 экв.) гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония или гексафторфосфата O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония, затем добавляли 277 мг (2,0 экв.) салициловой кислоты и позволяли прореагировать в течение 30 мин. Добавляли 388 мг (3 экв.) N,N-диизопропилэтиламина (DIEA) и позволяли прореагировать при комнатной температуре в течение от 24 до 72 ч, после чего проводили фильтрование с получением прореагировавшей пептидильной смолы. Полученную смолу подвергали реакции с раствором для отщепления при комнатной температуре в течение 2 ч для удаления смолы и защитной группы. Перекристаллизацию проводили с использованием 10 мл (10 ммоль) диэтилового эфира с получением гибридного пептида.

Экспериментальный пример 1. Анализ растворимости соединений согласно настоящему изобретению.

Соединение салициловой кислоты-пептида 1 (соединение 1), соединение салициловой кислоты-пептида 2 (соединение 2), соединение салициловой кислоты-пептида 3 (соединение 3) и соединение салициловой кислоты-пептида 4 (соединение 4), полученное в Примере 1-2 и салициловую кислоту растворяли в дистиллированной воде в концентрации 10 мг/мл соответственно.

В результате подтверждали, что салициловая кислота в таком виде почти не растворялась в воде, тогда как все соединения 1-4 согласно настоящему изобретению полностью растворялись в воде (фиг. 1).

Экспериментальный пример 2. Воздействие соединений согласно настоящему изобретению на рост кератиноцитов.

Для исследования подобной фактору роста эффективности и ингибирующей эффективности соединений, синтезированных в Примере 1-2, проводили колориметрический тест с сульфородаминем В (SRB Sigma) при использовании клеточной линии кератиноцитов HaCaT (Korean Cell Line Bank) в соответствии с методом Rizzino, et al. (Cancer Res. 48:4266 (1988)).

Клеточную линию кератиноцитов HaCaT сеяли в 96-луночный планшет при плотности 3000 клеток/луночку и затем культивировали в модифицированной по Дульбекко среде Игла (DMEM, Gibco, USA), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS, Sigma), в течение 24 ч при 37°C и 5% CO₂. Культивируемую линию клеток отделяли от дна культурального планшета при использовании 1% раствора трипсина и с помощью центрифугирования собирали только осадок клеток. Осадок клеток суспендировали в DMEM без FBS, а затем культивировали в течение 24 ч при 37°C и 5% CO₂. Через 24 ч среду заменяли той же средой, из которой полностью удаляли сыворотку. Для стандартизации подготавливали чистый образец, в котором клеточный осадок стерильно растворяли в 10% ДМСО. Каждое соединение 1-4 (50 мкМ) согласно настоящему изобретению, салициловую кислоту (50 мкМ) и EGF (100 нМ) в качестве положительного контроля обрабатывали. Инкубирование проводили в таких же условиях, как указано выше, в течение 72 ч. После завершения инкубирования каждый культуральный супернатант удаляли и клетки фиксировали этанолом и три раза промывали фосфатно-солевым буферным раствором (PBS). После удаления промывочного раствора клетки обрабатывали колориметрическим раствором SRB, а затем в достаточной степени промывали 1% уксусной кислотой. Клетки наблюдали под микроскопом для исследования живых клеток. Поглощение в УФ-области при 560 нм измеряли для определения жизнеспособности клеток.

Через 72 ч после обработки кератиноцитов соединением согласно настоящему изобретению, как указано выше, изменения в морфологии клеток наблюдали под микроскопом. В результате было подтверждено, что соединения согласно настоящему изобретению изменяли рост и морфологию кератиноцитов (фиг. 2A). Кроме того, салициловая кислота, используемая в качестве положительного контроля, ингибировала рост кератиноцитов из-за токсического действия, тогда как соединения согласно настоящему изобретению значительно усиливали рост кератиноцитов (фиг. 2B).

Экспериментальный пример 3. Противобактериальное действие соединений согласно настоящему изобретению.

Противобактериальное действие соединений, синтезированных в Примере 1-2, исследовали при использовании *Propionibacterium acnes*. С этой целью, *Propionibacterium acnes* сначала культивировали на чашке с агаром. Бумажные диски пропитывали 200 мМ каждого из соединений 1-4, синтезированных в Примере 1-2, и салициловой кислотой, после чего бумажный диск, пропитанный образцом, помещали на чашку с агаром, на которой культивировали *Propionibacterium acnes*, и инкубировали. Через 3 дня размер чистой зоны без микробного роста измеряли для определения противобактериального действия каждого соединения.

В результате было подтверждено, что соединения согласно настоящему изобретению не уменьшали противобактериальное действие салициловой кислоты, используемой в качестве положительного контроля, и, в частности, соединение 1 и соединение 3 показали заметно более сильное противобактериальное действие на *Propionibacterium acnes* по сравнению с салициловой кислотой (фиг. 3A и 3B).

Экспериментальный пример 4. Антиоксидантное действие соединений согласно настоящему изобретению.

Антиоксидантное действие соединений согласно настоящему изобретению исследовали при использовании человеческой клетки дермальной папиллы волосяного фолликула (HNDPC), фибробласта NIH3T3 и кератиноцита HaCaT. С этой целью три вида клеточных линий культивировали в 96-луночном планшете так же, как в Экспериментальном примере 2, соответственно, а затем обрабатывали по 50 мкМ каждого соединения 1 и соединения 3 согласно настоящему изобретению и салициловой кислотой за 1 ч до обработки УФ-излучением. Клетку HNDPC, фибробласт NIH3T3 и кератиноцит HaCaT облучали 50 мДж УФ-В, 5 Дж УФ-А и 16 мДж УФ-В соответственно и обрабатывали DCFH-DA. Клетки инкубировали в течение 30 мин, а затем собирали. Клетки диспергировали в PBS, а затем измеряли значения FL1 с помощью FACS и использовали для исследования изменений содержания внутриклеточных активных форм кислорода.

В результате было подтверждено, что соединения согласно настоящему изобретению не уменьшали антиоксидантное действие салициловой кислоты, используемой в качестве положительного контроля, и, в частности, уровни внутриклеточных активных форм кислорода, образующихся при обработке УФ-излучением, были такими же или намного ниже, чем для салициловой кислоты (фиг. 4A-6B).

Экспериментальный пример 5. Действие соединений согласно настоящему изобретению на экспрессию внеклеточного матрикса.

Действие соединений согласно настоящему изобретению на экспрессию внеклеточного матрикса исследовали с использованием фибробласта NIH3T3. С этой целью фибробласт NIH3T3 сеяли в 6-луночный планшет при плотности 300000 клеток/луночку и затем инкубировали в культуральной среде

DMEM (Gibco, USA), содержащей 10% FBS, в течение 24 ч при 37°C и 5% CO₂. Культивируемую линию клеток отделяли от дна культурального планшета при использовании 1% раствора трипсина и осадок клеток собирали с помощью центрифугирования. Осадок клеток суспендировали в DMEM без FBS, а затем культивировали в течение 24 ч при 37°C и 5% CO₂. Через 24 ч среду заменяли той же средой, из которой полностью удаляли сыворотку. Для стандартизации подготавливали чистый образец, в котором осадок клеток стерильно растворяли в 10% ДМСО. Каждое из соединения 1 и соединения 3 согласно настоящему изобретению и салициловую кислоту в качестве положительного контроля обрабатывали в концентрации 50 мкМ. Инкубирование проводили в таких же условиях, как указано выше, в течение 72 ч. Затем для изучения экспрессии коллагена, эластина и фибронектина с помощью иммуноцитохимии клетки фиксировали 4% параформальдегидом, пермеабелизировали 0,5% Triton X-100 и блокировали 3% BSA. Клетки обрабатывали первичными антителами против соответствующего коллагена, эластина и фибронектина в 1:100 и инкубировали при 4°C в течение ночи. Клетки обрабатывали вторичными антителами в соотношении 1:500 и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем проводили окрашивание ядер и изготавливали препараты при использовании DAPI с последующим наблюдением под флуоресцентным микроскопом.

В это же время РНК выделяли из клеток, обработанных так же, как и в описанном выше эксперименте, а затем синтезировали кДНК при использовании набора для синтеза кДНК (Intron, Korea). Премикс для ПЦР (Intron, Korea) и праймеры для коллагена, эластина и фибронектина в приведенной табл. 2 использовали для проведения ПЦР. После этого уровни мРНК коллагена, эластина и фибронектина определяли с помощью электрофореза в 5% агарозном геле.

		Последовательность праймера		Таблица 2
Мишень				SEQ ID NO
Коллаген	Прямой	(5')	CACCTCAAGAGCTGAGTC (3')	5
	Обратный	(5')	AGACGGCTGAGTAGGGAACA (3')	6
Эластин	Прямой	(5')	GGACCCCTGACTCGCGACCT (3')	7
	Обратный	(5')	GGGGAGGTGGGACTGCCCAA (3')	8
Фибронектин	Прямой	(5')	CCAGGAACCGAGTACACCAT (3')	9
	Обратный	(5')	ATACCCAGGTTGGGTGATGA (3')	10

В результате было подтверждено, что соединения 1 и соединения 3 согласно настоящему изобретению заметно повышали уровни экспрессии белка и мРНК коллагена, эластина и фибронектина, которые составляют внеклеточный матрикс, по сравнению с салициловой кислотой, используемой в качестве положительного контроля (фиг. 7А и 7В).

Экспериментальный пример 6. Противовоспалительное действие соединений согласно настоящему изобретению.

Противовоспалительное действие соединений согласно настоящему изобретению исследовали при использовании *Propionibacterium acnes*. С этой целью кератиноцит сеяли в 6-луночный планшет при плотности 300000 клеток/луночку, а затем инкубировали в культуральной среде DMEM (Gibco, USA), содержащей 10% FBS, в течение 24 ч при 37°C и 5% CO₂. После замены среды новой средой клетки обрабатывали 50 мкг/мл *Propionibacterium acnes*, а затем обработанные *Propionibacterium acnes* обрабатывали по 50 мкМ каждого соединения 1 и соединения 3 согласно настоящему изобретению и салициловой кислоты, используемой в качестве положительного контроля, с последующим инкубированием в течение 24 ч при таких же условиях, как описано выше. РНК выделяли из клеток и синтезировали кДНК при использовании набора для синтеза кДНК (Intron, Korea). Премикс для ПЦР (Intron, Korea) и праймеры для каждого из ФНО-а, IL-6, IL-1В и ЦОГ-2 в табл. 3 использовали для проведения ПЦР. Уровни мРНК ФНО-а, IL-6, IL-1В и ЦОГ-2 определяли с помощью электрофореза в 5% агарозном геле.

		Последовательность праймера		Таблица 3
Мишень				SEQ ID NO
ФНО-а	Прямой	(5')	CGTCAGCCGATTRTGCTATCT (3')	11
	Обратный	(5')	CGGACTCCGCAAAGTCTAAG (3')	12
IL-6	Прямой	(5')	AAAGAGGCACTGCCGAAAA (3')	13
	Обратный	(5')	ATCTGAGGTGCCCATGCTAC (3')	14
IL-1В	Прямой	(5')	TTCGACACATGGGATAACGA (3')	15
	Обратный	(5')	TCTHCAACACGAGGACAG (3')	16
ЦОГ-2	Прямой	(5')	ATCATTCACCAGGCAAATTGC (3')	17
	Обратный	(5')	GGCTTCAGCATAAAGCGTTTG (3')	18

В результате было подтверждено, что соединение 1 и соединение 3 согласно настоящему изобретению заметно снижали экспрессию различных воспалительных цитокинов, индуцированных *Propionibacterium acnes*, тогда как салициловая кислота, используемая в качестве положительного контроля, почти не ингибировала экспрессию воспалительных цитокинов (фиг. 8)

Пример изготовления композиции 1. Смягчающее средство.

Смягчающее средство, включающее соединение согласно настоящему изобретению, полученное в Примере 1-2, и имеющее следующий состав, изготавливали согласно общему методу изготовления тоника.

Таблица 4	
Компоненты	Состав (% по весу)
Соединение настоящего изобретения	2,5
1,3-Бутиленгликоль	6
Глицерин	4
ПЭГ 1500	1
Гиалуронат натрия	1
Полисорбат 20	0,5
Этанол	8
Консервант, пигмент	Требуемое количество
Бензофенон-9	0,05
Отдушка	Небольшое количество
Очищенная вода	Остаточное количество
Всего	100

Пример изготовления композиции 2. Питательный крем.

Питательный крем, включающий соединение согласно настоящему изобретению, полученное в Примере 1-2, и имеющий следующий состав, изготавливали согласно общему методу изготовления питательного крема.

Таблица 5	
Компоненты	Состав (% по весу)
Соединение настоящего изобретения	2,5
Масло пенника лугового	3
Цетеариловый спирт	1,5
Стеариновая кислота	1,5
Глицерилстеарат	1,5
Вазелиновое масло	10
Воск	2
Полисорбат 60	0,6
Сорбитана сесквиолеат	2,5
Сквалан	3
1,3-Бутиленгликоль	3
Глицерин	5
Триэтаноламин	0,5
Токоферилацетат	0,5
Консервант, пигмент	Требуемое количество
Отдушка	Требуемое количество
Очищенная вода	Остаточное количество
Всего	100

Пример изготовления композиции 3. Питательный тоник.

Питательный тоник, включающий соединение согласно настоящему изобретению, полученное в Примере 1-2, и имеющий следующий состав, изготавливали согласно общему методу изготовления тоника.

Таблица 6	
Компоненты	Состав (% по весу)
Соединение настоящего изобретения	2,5
1,3-Бутиленгликоль	4

Глицерин	4
Цетеариловый спирт	0,8
Глицерилстеарат	1
Триэтаноламин	0,13
Токоферолацетат	0,3
Вазелиновое масло	5
Сквалан	3
Масло макадамии	2
Полисорбат 60	1,5
Сорбитана сесквиолеат	0,5
Карбоксивиниловый полимер	1
Консервант, пигмент	Требуемое количество
Отдушка	Требуемое количество
Очищенная вода	Остаточное количество
Всего	100

Пример изготовления композиции 4. Эссенция.

Эссенцию, включающую соединение согласно настоящему изобретению, полученное в Примере 1-2, и имеющую следующий состав, изготавливали согласно общему методу изготовления эссенции.

Компоненты	Состав (% по весу)
Соединение настоящего изобретения	2,5
Глицерин	10
1,3-Бутилентгликоль	5
ПЭГ 1500	2
Аллантоин	0,1
DL-Пантенол	0,3
ЭДТА-2Na	0,02
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,1
Гиалуронат натрия	8
Карбоксивиниловый полимер	0,2
Триэтаноламин	0,18
Октилдодецет-16	0,4
Этанол	6
Отдушка, консервант, пигмент	Требуемое количество
Очищенная вода	Остаточное количество
Всего	100

Пример изготовления композиции 5. Сыворотка для волос.

Сыворотку для волос, включающую соединение согласно настоящему изобретению, полученное в Примере 1-2, и имеющую следующий состав, изготавливали согласно общему методу изготовления сыворотки для волос.

Таблица 8

Компоненты	Состав (% по весу)
Соединение настоящего изобретения	1
Глицерин	10
1,3-Бутиленгликоль	5
ПЭГ 1500	2
Аллантоин	0,1
DL-Пантенол	0,3
ЭДТА-2Na	0,02
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,1
Гиалуронат натрия	8
Карбоксивиниловый полимер	0,2
Триэтаноламин	0,18
Октилдодецет-16	0,4
Этанол	6
Отдушка, консервант, пигмент	Требуемое количество
Очищенная вода	Остаточное количество
Всего	100

Пример изготовления композиции 6. Тоник для волос.

Сыворотку для волос, включающую соединение согласно настоящему изобретению, полученное в Примере 1-2, и имеющую следующий состав, изготавливали согласно общему методу изготовления сыворотки для волос.

Таблица 9

Компоненты	Состав (% по весу)
Соединение настоящего изобретения	1
Глицерин	2
1,3-Бутиленгликоль	2
ПЭГ 1500	2
Аллантоин	0,1
DL-Пантенол	0,3
ЭДТА-2Na	0,02
Гиалуронат натрия	8
Карбоксивиниловый полимер	0,2
Триэтаноламин	0,18
Этанол	10
Отдушка, консервант, пигмент	Требуемое количество
Очищенная вода	Остаточное количество
Всего	100

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру, в которой салициловая кислота связана с водорастворимым пептидом ковалентной связью, где водорастворимый пептид выбран из группы, состоящей из пептидов, состоящих из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 1 - SEQ ID NO: 4.

2. Противобактериальная фармацевтическая композиция против *Propionibacterium acnes*, включающая соединение по п.1.

3. Противобактериальная косметическая композиция против *Propionibacterium acnes*, включающая соединение по п.1.

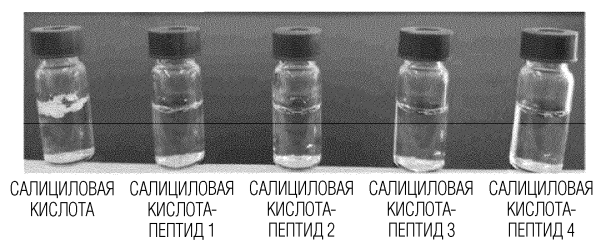
4. Косметическая композиция по п.3, где косметическая композиция имеет состав, выбранный из группы, состоящей из смягчающего средства, питательного тоника, питательного крема, массажного крема, эссенции, крема для кожи вокруг глаз, очищающего крема, очищающей пены, очищающей воды, маски, спрея, порошка, тоника для волос, крема для волос, лосьона для волос, шампуня для волос, ополаскивателя для волос, кондиционера для волос, спрея для волос, аэрозоля для волос, помады, золь-геля, эмульсии, масла, воска и аэрозоля.

5. Противовоспалительная фармацевтическая композиция, включающая соединение по п.1.

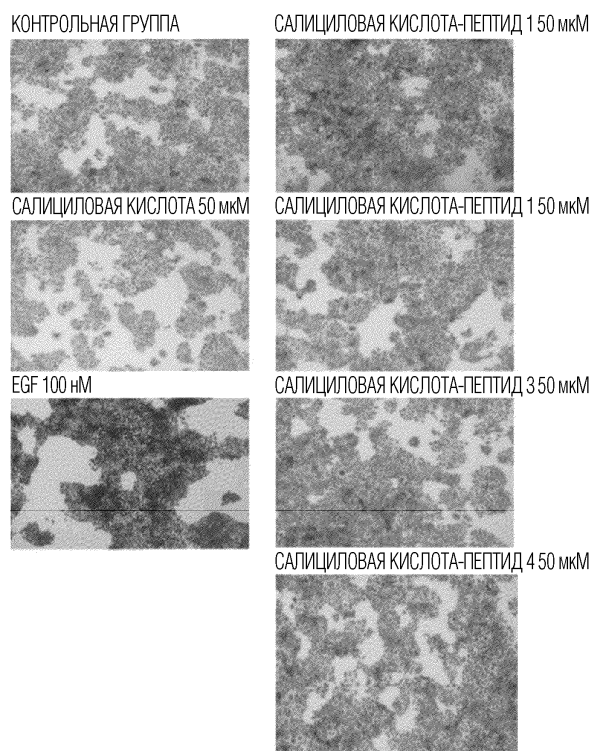
6. Антиоксидантная фармацевтическая композиция, включающая соединение по п.1.

7. Противовоспалительная косметическая композиция, включающая соединение по п.1.

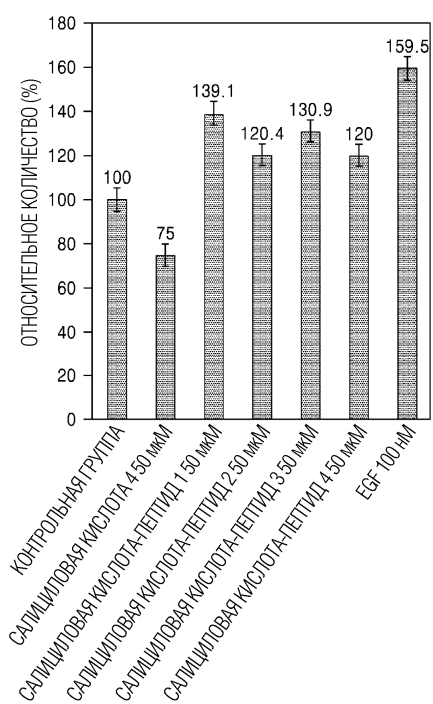
8. Антиоксидантная косметическая композиция, включающая соединение по п.1.



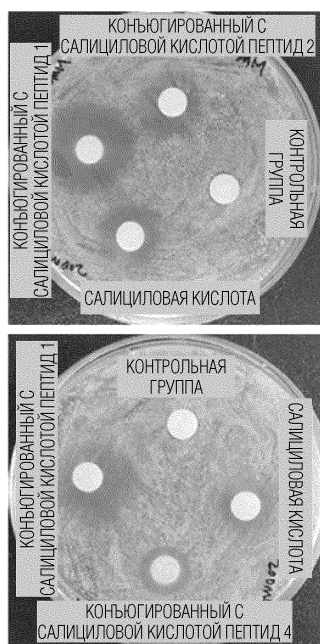
Фиг. 1



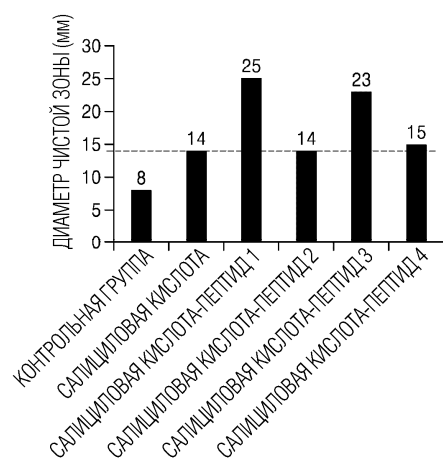
Фиг. 2А



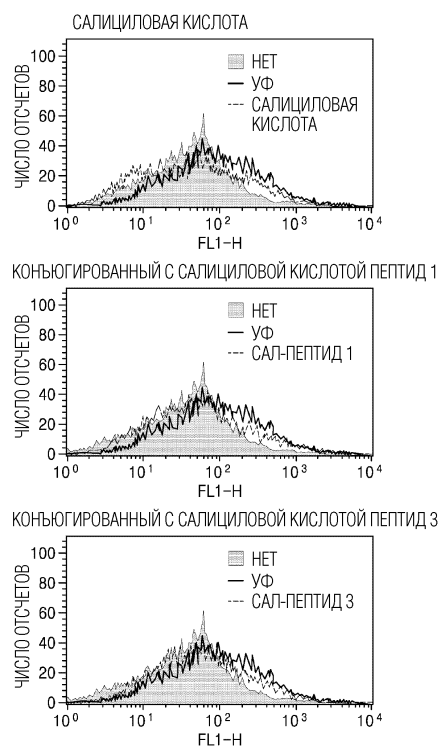
Фиг. 2В



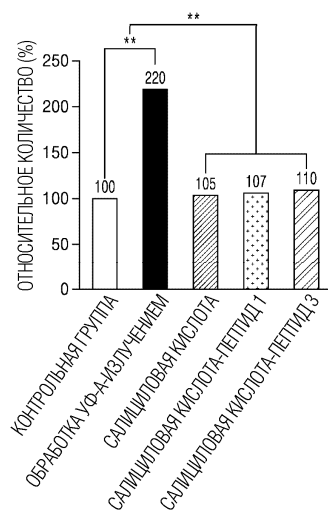
Фиг. 3А



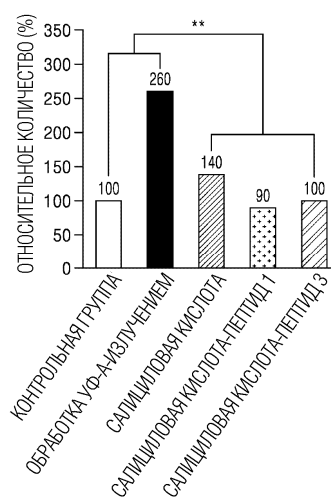
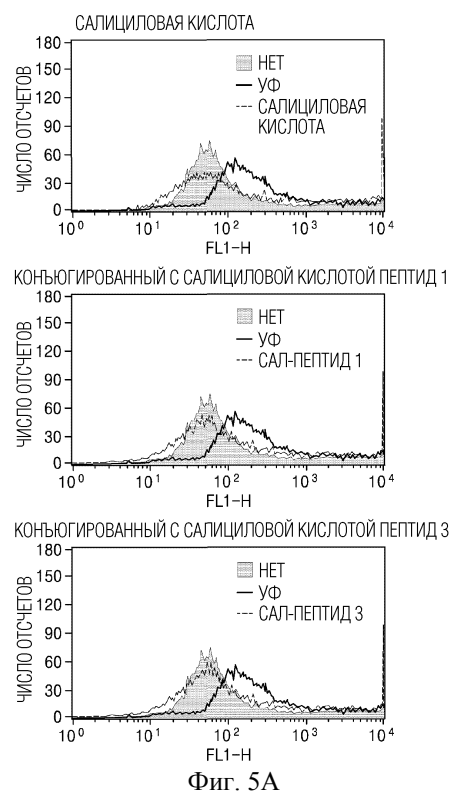
Фиг. 3В

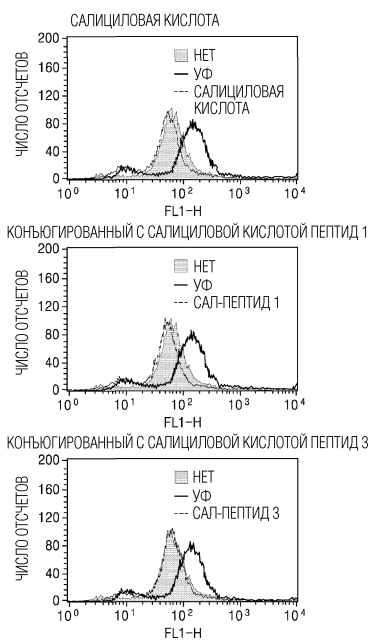


Фиг. 4А

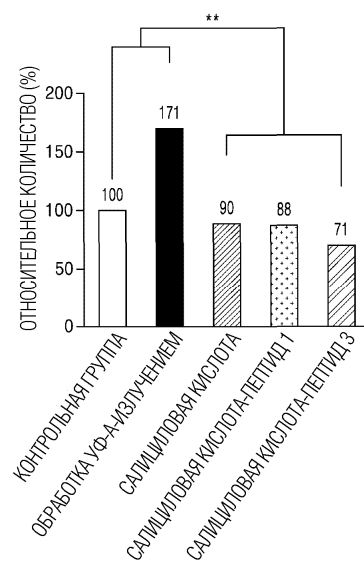


Фиг. 4В

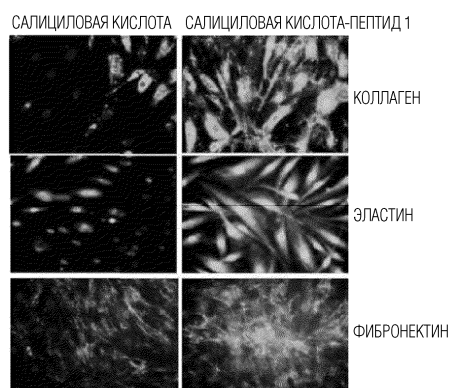




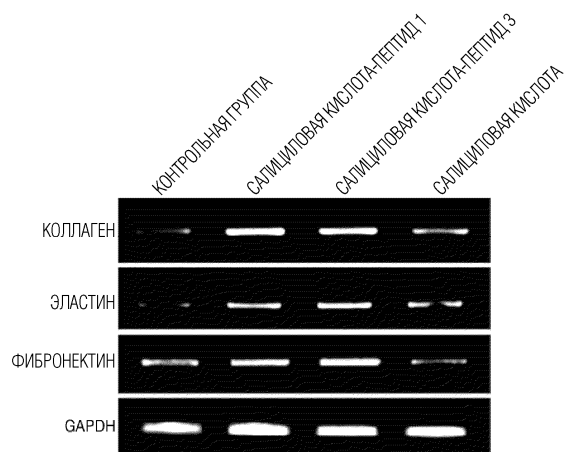
Фиг. 6А



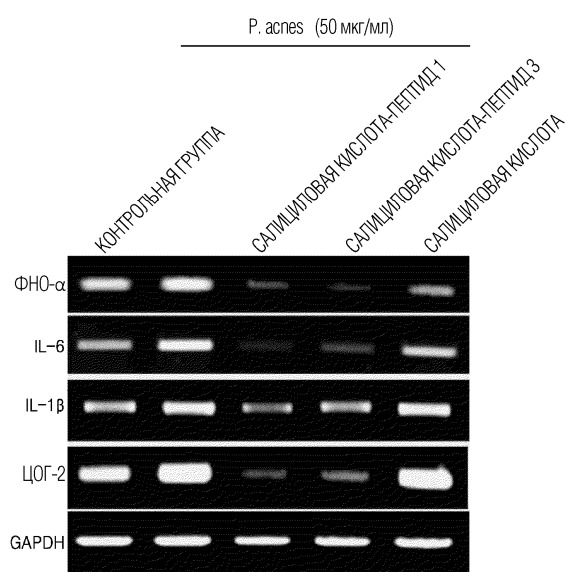
Фиг. 6В



Фиг. 7А



Фиг. 7В



Фиг. 8

