



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07K 5/06 (2006.01); A61K 38/05 (2006.01); A61Q 19/08 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015131719, 26.02.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.02.2014

Дата регистрации:
11.09.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.03.2013 US 61/779,601

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2017 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 11.09.2018 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.10.2015

(86) Заявка РСТ:
IB 2014/001119 (26.02.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/140890 (18.09.2014)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

ДРЕЕР Фрэнк (US)

(73) Патентообладатель(и):

АНТЕЙС СА (CN)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: CN 1810828 A, 02.08.2006. US
5503776 A1, 02.04.1996. US 20040132667 A1,
08.07.2004. US 20100272790 A1, 28.10.2010. US
2010311668 A1, 09.12.2010. RU 2387666 C2,
27.04.2010.

(54) ПЕПТИДЫ ДЛЯ ОМОЛОЖЕНИЯ КОЖИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к композициям для стимуляции образования одного или более компонентов внеклеточного матрикса, которые содержат липоаминокислотное производное трипептида карнозина, такое как N-октаноилкарнозин. Также предложены композиции, содержащие N-октаноилкарнозин в комбинации с выбранными трипептидами и/или тетрапептидами, а также фармацевтические и/или косметические композиции, содержащие такие

композиции. В изобретении дополнительно предложены способы применения композиции и композиций согласно изобретению для лечения, облегчения и/или смягчения симптома, состояния, расстройства или заболевания кожи или слизистой оболочки, где указанный симптом, состояние, расстройство или заболевание связано с изменениями компонентов внеклеточного матрикса. 9 н. и 28 з.п. ф-лы, 2 ил., 6 пр.

2-Хлортритилхлоридная смола

Этап 1

↓

Fmoc-SPPS Fmoc-His(Trt)-OH
Fmoc-β-Ala-OH
Каприловая кислота
Растворители: DMF / IPA / Толуол / MeOH

Октаноил-β-Ala-His(Trt)-2- хлортритильная смола

Этап 2

↓

Отщепление от смолы Растворители: TFA / H₂O / Гексан
Экстрагирование Растворители: H₂O / Me-THF
Кристаллизация Растворители: IPA / IPE

Октаноил -β-Ala-His-OH трифторацетатная соль

Этап 3

↓

Ионный обмен и лиофилизация
Растворители: H₂O / AcOH

Ацетат октаноил-β-Ala-His-OH трифторацетатная соль

Реагенты и растворители:

ACN	=	Ацетонитрил	IPE	=	Изопропиловый эфир
AcOH	=	Уксусная кислота	MeOH	=	Метанол
Boc	=	трет-Бутоксикарбонил	Me-THF	=	2-Метилтетрагидрофуран
DMFA	=	N,N-Диметилформамид	ТФСП	=	Твердофазный синтез пептидов
Fmoc	=	9-Флуоренилметоксикарбонил	TFA	=	Трифторуксусная кислота
H ₂ O	=	вода	Trt	=	Тритил
IPA	=	Изопропиловый спирт			

Фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07K 5/06 (2006.01)*A61K 38/05* (2006.01)*A61Q 19/08* (2006.01)*A61P 17/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07K 5/06 (2006.01); *A61K 38/05* (2006.01); *A61Q 19/08* (2006.01)(21)(22) Application: **2015131719, 26.02.2014**(24) Effective date for property rights:
26.02.2014Registration date:
11.09.2018

Priority:

(30) Convention priority:
13.03.2013 US 61/779,601(43) Application published: **20.04.2017** Bull. № 11(45) Date of publication: **11.09.2018** Bull. № 26(85) Commencement of national phase: **13.10.2015**(86) PCT application:
IB 2014/001119 (26.02.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/140890 (18.09.2014)Mail address:
**190000, Sankt-Peterburg, VOKH-1125,
PATENTIKA**

(72) Inventor(s):

DREER Frenk (US)

(73) Proprietor(s):

ANTEJS SA (CH)(54) **PEPTIDES FOR SKIN REJUVENATION AND METHODS OF THEIR USAGE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to compositions for stimulating the formation of one or more extracellular matrix components that comprise lipoamino acid derivative of carnosine tripeptide such as N-octanoylcarnosine. Also compositions comprising N-octanoylcarnosine in combination with selected tripeptides and/or tetrapeptides, as well as pharmaceutical and/or cosmetic compositions

containing such compositions are provided.

EFFECT: invention further provides methods of using the composition and compositions of the invention for treatment, alleviation and/or alleviation of a symptom, condition, disorder or skin disease or mucosa, where the symptom, condition, disorder or disease is associated with changes in the components of the extracellular matrix.

37 cl, 2 dwg, 6 ex

2-Хлортритилхлоридная смола

Этап 1

↓

Fmoc-SPPS Fmoc-His(Trt)-OH
Fmoc-β-Ala-OH
Каприловая кислота
Растворители: DMF / IPA / Толуол / MeOH

Октаноил-β-Ala-His(Trt)-2- хлортритильная смола

Этап 2

↓

Отщепление от смолы Растворители: TFA / H₂O / Гексан
Экстрагирование Растворители: H₂O / Me-THF
Кристаллизация Растворители: IPA / IPE

Октаноил -β-Ala-His-OH трифторацетатная соль

Этап 3

↓

Ионный обмен и лиофилизация
Растворители: H₂O / AcOH

Ацетат октаноил-β-Ala-His-OH трифторацетатная соль

Реагенты и растворители:

ACN	=	Ацетонитрил	IPE	=	Изопропиловый эфир
AcOH	=	Уксусная кислота	MeOH	=	Метанол
Boc	=	трет-Бutoксикарбонил	Me-THF	=	2-Метилтетрагидрофуран
DMFA	=	N,N-Диметилформамид	ТФСП	=	Твердофазный синтез пептидов
Fmoc	=	9-Флуоренилметоксикарбонил	TFA	=	Трифторуксусная кислота
H ₂ O	=	вода	Trt	=	Тритил
IPA	=	Изопропиловый спирт			

Фиг. 1

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент США №61/779 601, поданной 13 Марта 2013 года, которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Настоящее изобретение в целом относится к области омоложения кожи человека, поддержания здоровья кожи, восстановления поврежденной кожи, заживления ран, лечения атрофии любой ткани человека и/или лечения состояний, расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек, связанных с изменениями компонентов

внеклеточного матрикса. Более конкретно, изобретение относится к композициям и способам применения таких композиций для улучшения внешнего вида стареющей кожи у людей путем стимуляции компонентов внеклеточного матрикса, включая, например, коллагены, эластин и гиалуроновую кислоту.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Кожа человека представляет собой сложный орган, который покрывает все тело.

Существуют различные типы кожи в разных частях тела. Например, кожа лица отличается от кожи волосистой части головы, и даже кожа ладони руки отличается от кожи ее тыльной поверхности. Несмотря на то, что кожа человеческого тела может быть разного типа, она в целом состоит из двух основных слоев ткани. Эпидермис - наружный слой - состоит из нескольких слоев. Дерма, также называемая corium или cutis vera, состоит из папиллярного верхнего слоя и ретикулярного слоя ниже.

[004] Эпидермис человека главным образом состоит из кератиноцитов, но содержит также другие типы клеток, включая меланоциты и клетки Лангерганса. Несмотря на специализированные функции, каждый из указанных типов клеток вносит свой вклад в незаменимую роль кожи.

[005] Дерма обеспечивает прочную основу для эпидермиса. Она также является его питающим слоем. Дерма состоит в основном из фибробластов, но также в ней присутствуют лейкоциты, тучные клетки или тканевые макрофаги. Дерма также содержит кровеносные сосуды и нервные волокна. Неклеточная часть (т.е. область между клетками) дермы называется внеклеточным матриксом. Внеклеточный матрикс кожи состоит из различных внеклеточных компонентов, включая белки; в частности коллагеновые волокна и эластин. Другие компоненты внеклеточного матрикса кожи включает гликозамингликаны (например, гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат и т.д.), протеоглики (например, фибромодулин, декорин, бигликан, перлекан, протеогликан гепарансульфат 2, агрин, верзикан, агрекан, люмикан, коллаген IX типа, коллаген XII типа, коллаген XIV типа, тестикан 1, тестикан 2 и т.д.) и различные гликопротеины (например, фибриллин 1, тромбоспондин-1 и -2, тенасцин-С и -Х, остеопонтин, фиронектин, ламинин-5 и -6, витронектин и т.д.). Указанные внеклеточные компоненты синтезируются дермальными фибробластами, благодаря чему дермальные фибробласты являются главным компонентом структурной организации дермы.

[006] Внеклеточный матрикс представляет собой высоко гетерогенную комбинацию морфологически различных структурных единиц. Он организует и придает структурную целостность отдельным тканям, а также модулирует поведение клеток путем взаимодействия с рецепторами клеточной поверхности и растворимыми ростовыми факторами. Дисфункции и изменения компонентов внеклеточного матрикса, таким образом, могут препятствовать как целостности ткани, так и клеточной активности.

Дисфункции и изменения компонентов внеклеточного матрикса кожи и слизистой оболочки у человека могут проводить к старению кожи, атрофии кожи, повреждению кожи, ранам на коже, вульварной и вагинальной атрофии (вульвовагинальной атрофии) или к любым другим состояниям, расстройствам и заболеваниям кожи и слизистой

оболочки, связанным с изменениями компонентов внеклеточного матрикса. [007] Таким образом, существует необходимость в данной области техники в композициях, имеющих улучшенную активность, которые поддерживают или даже повышают уровень довольно большого количества компонентов внеклеточного матрикса, включая компоненты, которые изменяются в стареющей, поврежденной, раненой коже, при атрофии кожи, вульварной и вагинальной атрофии или при любых других состояниях, расстройствах и заболеваниях кожи и слизистой оболочки у человека, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса.

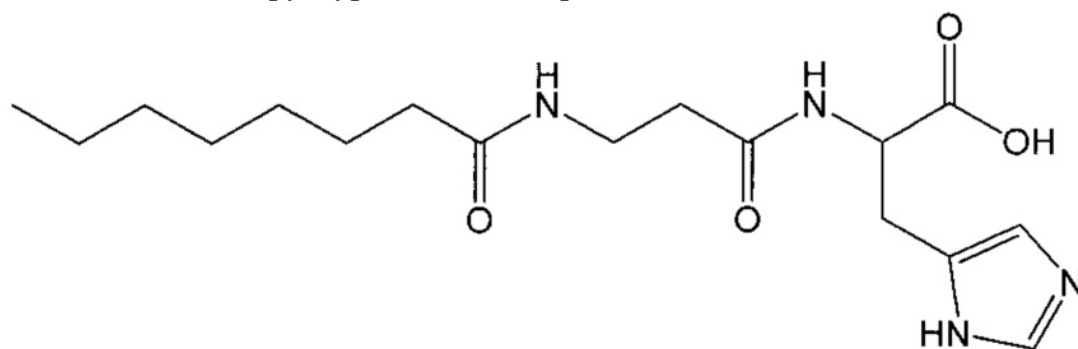
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[008] В настоящем изобретении предложены альтернативные пептидные соединения (т.е. такие пептоиды, как карнозиновые пептидные соединения и пептидные производные и аналоги) или их подходящие пептидные комбинации (т.е. комбинации пептидов, пептидных производных и аналогов), для косметологических и фармацевтических способов применения.

[009] В частности, в настоящей заявке предложены композиции для стимуляции образования одного или более компонентов внеклеточного матрикса (например, коллагена I, коллагена III, коллагена V, коллагена VI, коллагена VII, коллагена XVI, эластина, ламинина, гиалуроновой кислоты, фибриллина, протеогликана гепарансульфата 2 и/или их любой комбинации (комбинаций)).

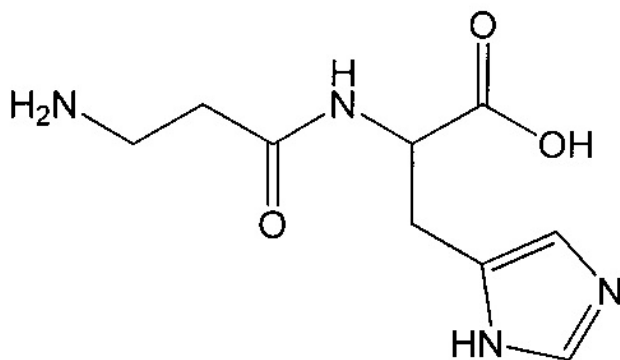
[0010] Например, такие композиции содержат липоаминокислотное производное дипептида карнозина с ацилированным аминоконцом. Указанное липоаминокислотное производное может включать, но не ограничивается указанными, октаноилкарнозин (также взаимозаменяемо называемый в настоящей заявке N-октаноилкарнозин).

[0011] Химическая структура октаноилкарнозина показана ниже:



(Формула 1) Октаноилкарнозин (N-октаноил-бета-аланилгистидин)

[0012] Октаноилкарнозин отличается по структуре и биологическим свойствам от карнозина. Химическая структура карнозина показана ниже:



(Формула II) Карнозин (бета-аланилгистидин)

[0013] Октаноилкарнозин представляет собой липоаминокислотное производное карнозина. Октаноилкарнозин не встречается в природе. Напротив, октаноилкарнозин представляет собой химически модифицированный карнозин, где аминоконец (-NH₂) дипептида карнозина изменен ацилирующим агентом с образованием октаноильной группы. Указанное изменение аминоконца обеспечивает существенно другие физико-химические свойства (например, молекулярную массу, диффузионную способность, растворимость в воде, липофильность, коэффициент распределения октанол-вода, образование Н-связей и т.д.), химические свойства (например, химическая реактивность в отношении химического реагента, химическая стабильность, спонтанный гидролиз, превращения карногиназой и т.д.), метаболическая стабильность (т.е. протеолитическая и/или ферментативная деградация) и биологические свойства (например, стимуляция компонентов внеклеточного матрикса, включая, но не ограничиваясь указанными, коллагены I и III; связанная или не связанная с различной кинетикой ферментов, различной аффинностью к клеточной поверхности или ядерным рецепторам и/или повышенной диффузионной способностью через клеточные мембраны или другие физиологические барьеры).

[0014] Например, большая липофильность (т.е. более высокий коэффициент распределения октанол-вода) по сравнению с карнозином обеспечивает более высокую проникающую способность октаноилкарнозина через кожу млекопитающих и, таким образом, более высокую активность по сравнению с карнозином. Например, повышенная устойчивость к разрушению (т.е. более высокая метаболическая стабильность) по сравнению с карнозином обеспечивает более продолжительную и более устойчивую активность октаноилкарнозина по сравнению с карнозином. Например, то, что октаноилкарнозина является липоаминокислотным производным карнозина обеспечивает его новыми и неожиданными биологическими свойствами, позволяющими по-другому и более эффективно стимулировать образование компонентов внеклеточного матрикса; включая, но не ограничиваясь указанными, коллагены I и III, по сравнению с карнозином.

[0015] Композиции согласно изобретению могут дополнительно включать один или более носителей, вспомогательных веществ и/или дополнительных ингредиентов, подходящих для местного введения и/или подкожного введения.

[0016] Композиции согласно изобретению способны улучшать общее состояние кожи и/или слизистой оболочки, омолаживать кожу, лечить повреждения кожи или слизистой оболочки, улучшать состояние атрофической ткани, включая вульвовагинальную атрофию, и/или лечить другие состояния, расстройства и заболевания кожи и слизистой

оболочки, связанные с изменениями компонентов внеклеточного матрикса у человека.

[0017] Более конкретно, В изобретении предложены пептидные композиции или их подходящие комбинации, достаточно эффективные для применения для стимуляции образования коллагена I, коллагена III, коллагена V, коллагена VI, коллагена VII, коллагена XVI, эластина, ламинина, гиалуронансинтазы 2, фибриллина 1, протеогликана гепарансульфата и/или гиалуроновой кислоты (или их комбинации). Такие композиции можно, в частности, применять для лечения состояний, расстройств и/или заболеваний кожи и слизистых оболочек, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса у человека.

[0018] Более конкретно, композиции согласно изобретению стимулируют образование одного или более компонентов внеклеточного матрикса, в основном связанных со старением кожи (например, коллагена I, коллагена III, коллагена V, эластина, гиалуроновой кислоты и/или их любой комбинации (комбинаций)). Такие композиции можно применять на практике для лечения старения кожи у человека.

[0019] Важно, что композиции согласно изобретению стимулируют образование коллагена III на более высоком уровне по сравнению с образованием коллагена I. Уровень образования коллагена III и/или коллагена I можно определить с использованием стандартных методов, известных в данной области техники. Поскольку указанные композиции стимулируют образование коллагена III, они могут применяться на практике для лечения ран или повреждений кожи.

[0020] Любая из композиций согласно изобретению может дополнительно содержать один или более дополнительных активных ингредиентов, где комбинация всех активных ингредиентов стимулирует образование гиалуроновой кислоты. В качестве неограничивающего примера, один или более дополнительных активных ингредиентов могут представлять собой трипептиды, тетрапептиды и/или любые их комбинации. В частности, композиции могут содержать октаноилкарнозин в комбинации с липоаминокислотным производным трипептида GHK (N-пальмитоил-GHK) и тетрапептидом GEKG (SEQ ID NO:1). Поскольку указанные композиции (или подходящие их комбинации) стимулируют образование гиалуроновой кислоты, они могут, в частности, применяться для лечения ран или повреждений кожи, атрофии кожи и слизистой оболочки и вульвовагинальной атрофии.

[0021] Неожиданно был обнаружен неизвестный в данной области техники факт, что композиции, содержащие липоаминокислотное производное дипептида карнозина, N-октаноилкарнозина, стимулируют образование компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген I, коллаген III, коллаген V, коллаген VI, коллаген VII, коллаген XVI, эластин, ламинин, гиалуроновая кислота, фибриллин и/или протеогликан гепарансульфат 2. Фактически, композиции, содержащие октаноилкарнозин, стимулируют образование компонентов внеклеточного матрикса, которые в основном связаны со старением кожи, а именно, коллаген I, коллаген III, коллаген VII, эластин и/или гиалуроновую кислоту.

[0022] Кроме того, еще более неожиданно был обнаружен неизвестный в данной области техники факт, что композиции, содержащие октаноилкарнозин, стимулируют образование коллагена III в значительно большей степени по сравнению с коллагеном I. Более того, композиции, содержащие октаноилкарнозин в комбинации с выбранными дополнительными три- и тетрапептидами стимулируют образование гиалуроновой кислоты синергичным образом.

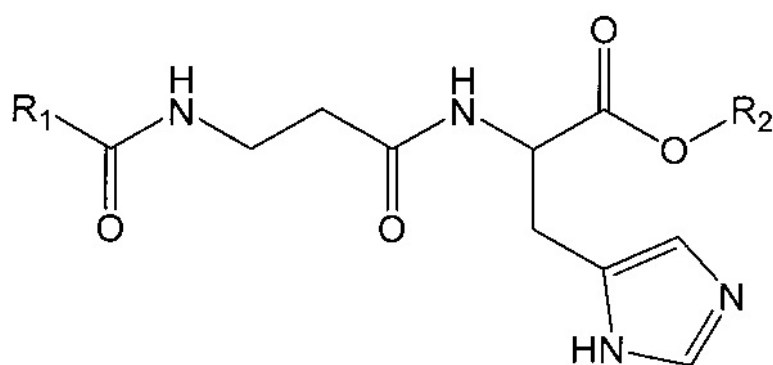
[0023] Любая из композиций, описанных в настоящей заявке, может являться подходящей для местного введения у человека на стареющую кожу, поврежденную

кожу, кожу после косметологических и/или дерматологических процедур, атрофическую кожу, раны на коже, вульву, вагинальную поверхность, атрофическую вульву, атрофическую вагинальную область и/или на кожу и слизистую оболочку с изменениями одного или более компонентов внеклеточного матрикса. Более того, в некоторых случаях указанные композиции могут подходить для подкожного введения человеку.

[0024] Композиции согласно изобретению, содержащие комбинацию октаноилкарнозина, выбранных трипептидов и выбранных тетрапептидов, стимулируют образование компонентов внеклеточного матрикса в коже или слизистой оболочке в большей степени по сравнению с использованием любого одного или двух активных ингредиентов по отдельности. Например, применение комбинации указанных ингредиентов приводит к синергическому результату.

[0025] В изобретении предложены композиции, содержащие по меньшей мере октаноилкарнозин. Композиция необязательно может содержать октаноилкарнозин и по меньшей мере одно дополнительное вещество (например, приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество), подходящее для местного применения и/или подкожного введения.

[0026] Изобретение также обеспечивает композицию, содержащую по меньшей мере N-ацильное производное карнозина (отличное от октаноилкарнозина), сложный эфир октаноилкарнозина, сложный эфир карнозина и/или их любую комбинацию (комбинации). Специалистам в данной области техники будет понятно, что любая из композиций, описанных в настоящей заявке, может содержать октаноилкарнозин, любое другое N-ацильное производное карнозина, сложный эфир октаноилкарнозина, сложный эфир карнозина и/или их любую комбинацию (комбинации). Все вместе указанные соединения называются в настоящей заявке «производными октаноилкарнозина» или «октаноилкарнозиновыми производными». Структура подходящих производных октаноилкарнозина, которые можно применять в композициях согласно изобретению, показана ниже:



(Формула III) Производные карнозина

[0027] где R1 представляет собой углерод-содержащую боковую цепь, которая может быть прямой или разветвленной, насыщенной или ненасыщенной; и может содержать гетероатомы, включая атомы серы (S), атомы кислорода (O), атомы азота (N), атомы фосфора (P) и/или атомы галогена (F, Cl, Br, I); и

[0028] где R2 представляет собой атом водорода (H) или углерод-содержащую боковую цепь, которая может быть прямой или разветвленной, насыщенной или ненасыщенной; и может содержать гетероатомы, включая атомы серы (S), атомы кислорода (O), атомы азота (N), атомы фосфора (P) и/или атомы галогена (F, Cl, Br, I).

[0029] Предпочтительно, группа R1 представляет собой линейную насыщенную

углерод-содержащую боковую цепь $-(CH_2)_n-CH_3$, где n представляет собой целое число между 0 и 18. Предпочтительно, группа R_2 представляет собой H или прямую насыщенную углерод-содержащую боковую цепь $-(CH_2)_m-CH_3$, где m представляет собой целое число между 0 и 19.

5 [0030] Например, в случае октаноилкарнозина $R_1=-(CH_2)_6-CH_3$, и $R_2=H$. Октаноилкарнозин представляет собой наиболее предпочтительное производное карнозина для применения в композициях и способах согласно изобретению.

[0031] Также предложены композиции, содержащие по меньшей мере октаноилкарнозин в комбинации с липоаминокислотным производным трипептида 10 ГНК, N-пальмитоил-ГНК (также называемым взаимозаменяемо в настоящей заявке пальмитоил-ГНК); и тетрапептидом GEKG (SEQ ID NO:1). Более конкретно, также предложены композиции, содержащие октаноилкарнозин в комбинации с пальмитоил-ГНК, GEKG (SEQ ID NO:1) и по меньшей мере одним дополнительным веществом (например, носителем и/или вспомогательным веществом), подходящим для местного 15 применения.

[0032] Изобретение также обеспечивает композиции, содержащие по меньшей мере октаноилкарнозин, N-ацильное производное карнозина, отличное от октаноилкарнозина, сложный эфир октаноилкарнозина и/или сложный эфир карнозина; в комбинации с 20 пальмитоил-ГНК, N-ацильным производным ГНК, отличным от пальмитоил-ГНК, и/или сложноэфирное производное пальмитоил-ГНК; и GEKG, N-ацильное производное GEKG, сложноэфирное производное GEKG и/или N-ацильный сложный эфир GEKG.

[0033] Специалистам в данной области техники очевидно, что любая из композиций, описанных в настоящей заявке, может содержать пальмитоил-ГНК, N-ацильное производное ГНК, отличное от пальмитоил-ГНК, сложноэфирное производное 25 пальмитоил-ГНК и/или их любую комбинацию (комбинации). Все вместе указанные соединения называются (взаимозаменяемо) в настоящей заявке «производными пальмитоил-ГНК» или «пальмитоил-ГНК производными».

[0034] Подобным образом, специалистам в данной области техники также будет понятно, что любая из композиций, описанных в настоящей заявке, может содержать 30 GEKG, N-ацильное производное GEKG, сложноэфирное производное GEKG, сложноэфирное производное N-ацильного GEKG и/или их любую комбинацию (комбинации). Все вместе указанные соединения называются (взаимозаменяемо) в настоящей заявке «производными GEKG» или «GEKG производными».

[0035] Кроме того, специалистам в данной области техники также будет понятно, 35 что любая из композиций, описанных в настоящей заявке, также может содержать циклические ди-, три- и/или тетрапептиды в соответствии с изобретением. Циклические пептиды могут быть получены путем связывания боковых цепей пептида или концов пептидной последовательности (голова к хвосту, N-скелет к N-скелету, хвост к N-скелету, хвост к боковой цепи, боковая цепь к N-скелету, боковая цепь к боковой цепи) через 40 дисульфидные (циклизация дисульфидной связи), лантиониновые, дикарба-, гидразиновые или лактамовые мостики.

[0036] Любая из композиций, описанных в настоящей заявке, также может содержать ди-, и/или тетрапептиды в соответствии с изобретением, где остаток природной аминокислоты замещен на неприродные аминокислоты (D-конфигурация), N- 45 метиламиноальфа-аминокислоты, непротеиногенные затрудненные аминокислоты или бета-аминокислоты.

[0037] Специалистам в данной области техники также будет понятно, что любая из композиций, описанных в настоящей заявке, также может содержать ди-, три- и/или

тетрапептиды в соответствии с изобретением, где амидная связь между двумя аминокислотами замещена в результате NH-амидного алкилирования; или как дополнительно описано в источнике Drug Discovery Today 2010, 15, 40-56 или других ссылках, известных в данной области техники.

5 [0038] Таким образом, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим октаноилкарнозин (или одно или более его производных), представленный в комбинации с одним или более дополнительными веществами, которые могут включать, например, приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество, подходящее для местного применения и/или подкожного введения. Любая из композиций, описанных в настоящей
10 заявке, необязательно также может содержать одно или более дополнительных веществ, обладающих биологической активностью.

[0039] Согласно одному аспекту, настоящим в изобретении предложены композиции, содержащие октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в комбинации с пальмитоил-GHK (или одним или более его производных) и GEKG (или одним или
15 более его производных) в массовом отношении 4:1:5, представленный в комбинации с одним или более дополнительными веществами, которые могут включать, например, носитель и/или вспомогательное вещество, подходящее для местного применения и/или подкожного введения. Такие композиции также необязательно могут содержать одно или более дополнительных веществ, обладающих биологической активностью.

20 [0040] Предпочтительно, композиции согласно изобретению содержат по меньшей мере октаноилкарнозин, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5. Однако специалистам в данной области техники будет понятно, что активные ингредиенты также можно использовать в других отношениях, и что подходящее массовое отношение можно определять с помощью стандартных способов.

25 [0041] Более того, любая из композиций, описанных в настоящей заявке, может содержать между примерно 0,0001% и 10% на массе октаноилкарнозина в зависимости от растворимости октаноилкарнозина в композиции. Такие композиции также могут содержать октаноилкарнозин, пальмитоил-GHK и GEKG (или одно или более его производных) в массовом отношении, составляющем примерно 4:1:5, в зависимости
30 от растворимости октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG (или одного или более его производных) в композиции.

[0042] Например, некоторые композиции в соответствии с изобретением содержат примерно 0,004 масс. % октаноилкарнозина; примерно 0,001 масс. % пальмитоил-GHK и примерно 0,005 масс. % GEKG, наряду с одним или более приемлемыми носителями
35 или вспомогательными веществами, подходящими для местного введения человеку на кожу, стареющую кожу, поврежденную кожу, кожу после косметологических и/или дерматологических процедур, раны на коже, атрофическую кожу, атрофическую слизистую оболочку, атрофическую вульву, атрофическую вагинальную поверхность и/или на кожу и слизистую оболочку с изменениями компонентов внеклеточного
40 матрикса.

[0043] Комбинированные композиции стимулируют продукцию биомолекул, тогда как применение октаноилкарнозина, трипептида пальмитоил-GHK или тетрапептида GEKG (или его любых производных) по отдельности не приводит к стимуляции или приводит к стимуляции в значительно меньшей степени (например, количестве) их
45 продукции по сравнению с комбинацией. Альтернативно (или дополнительно), комбинированные композиции стимулируют продукцию биомолекул в большей степени по сравнению с пептидами при их добавлении или введении по отдельности. В действительности согласно конкретным предпочтительным аспектам настоящего

изобретения, применение комбинации октаноилкарнозина, трипептида и тетрапептида (или его любых производных) приводит к синергическому результату.

5 [0044] Также в настоящей заявке предложены фармацевтические и/или косметические композиции и/или лекарственные формы, содержащие любую из композиций согласно изобретению наряду с одним или более фармацевтически и/или косметически приемлемыми носителями. В указанных фармацевтических и/или косметологических композициях и/или лекарственных формах композиция может содержать комбинацию октаноилкарнозина, липоаминокислотного производного трипептида GHK (т.е. N-пальмитоил-GHK) и тетрапептида GEKG (SEQ ID NO:1). В качестве неограничивающего 10 примера, указанные компоненты композиции и/или лекарственной формы могут присутствовать в массовом отношении 4:1:5.

[0045] В изобретении дополнительно предложены наборы, содержащие в одном или более контейнерах любую из фармацевтических и/или косметологических композиций и/или лекарственных форм согласно изобретению.

15 [0046] Композиции согласно настоящему изобретению, в частности, подходят для омоложения кожи или улучшения внешнего вида стареющей кожи. Кроме того, указанные композиции также можно использовать для поддержания здоровья кожи, восстановления поврежденной кожи, усиления восстановления кожи после косметологических и дерматологических процедур, заживление ран, включая 20 безрубцовое заживление ран, лечения атрофии любой ткани человека, включая вульвовагинальную атрофию, и других состояний, расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек у человека, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса.

[0047] Указанные композиции для омоложения кожи можно применять для улучшения 25 внешнего вида стареющей кожи, поддержание здоровья кожи, восстановления поврежденной кожи, усиления восстановления кожи после косметологических и дерматологических процедур, заживления ран, включая безрубцовое заживление ран, лечения атрофии любой ткани человека, включая вульвовагинальную атрофию, и других состояний и/или расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек у 30 человека, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса.

[0048] Конкретные аспекты настоящего изобретения также относятся к применению таких композиций для получения косметологических продуктов, продуктов личной гигиены, продуктов женской гигиены, продуктов гигиены, дерматологических 35 продуктов, фармацевтических препаратов или медикаментов для поддержания здоровья кожи, омоложения кожи, восстановления поврежденной кожи, включая, но не ограничиваясь указанным, восстановление кожи после косметологических и дерматологических процедур, заживления ран, лечения атрофии любой ткани человека, включая вульвовагинальную атрофию, и/или других состояний, расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек у человека, связанных с изменениями 40 компонентов внеклеточного матрикса.

[0049] Указанное действие осуществляют путем местного применения композиций согласно изобретению на кожу или слизистую оболочку человека, нуждающегося в 45 указанном лечении. В некоторых отдельных случаях указанное действие можно осуществлять путем подкожного введения композиций согласно изобретению человеку, нуждающемуся в указанном лечении.

[0050] Конкретные аспекты настоящего изобретения также относятся к способам применения таких композиций для улучшения состояния и внешнего вида кожи человека и для предотвращения и/или снижения видимых признаков старения и/или для усиления

восстановления кожи после косметологических и дерматологических процедур, а также для усиления заживления ран, снижения атрофии любой ткани человека, включая вульвовагинальную атрофию, и для улучшения других состояний, расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек у человека, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса. Указанные способы в целом включают местное нанесение композиции при необходимости на пораженную кожу или пораженную слизистую оболочку в таком количестве и с такой частотой, которые являются наиболее подходящими для этой цели. Также рассматриваются способы предотвращения, задержки возникновения или лечения состояний, расстройств или заболеваний кожи или слизистых оболочек.

[0051] Более того, настоящее изобретение также относится к применению октаноилкарнозина (или его любых производных) или любой комбинации пептидов с октаноилкарнозином (или его любыми производными) в качестве активных агентов в лекарственном препарате (т.е. активных фармацевтических ингредиентов) для получения лекарственного средства.

[0052] Одним из дополнительных преимуществ применения пептида октаноилкарнозина (или его любых производных) и их пептидных комбинации является то, что пептиды менее токсичны по сравнению с обычно используемыми лекарственными средствами для лечения конкретных показаний, перечисленных в настоящей заявке, и что пептиды вызывают меньше побочных эффектов, их можно применять для длительного лечения состояний, расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек у человека, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, и можно легко вводить в виде композиции, подходящей для местного применения. Более того, не образуется токсичных или вредных продуктов деградации пептидов.

[0053] Более того, ди-, три- и тетрапептиды являются маленькими (например, содержат только от двух до четырех аминокислот) и, таким образом, имеют преимущество, связанное с тем, что они не являются или являются менее иммуногенными, в отличие от пептидов большего размера (т.е. пептидов, содержащих пять или более аминокислот), которые могут становиться иммуногенными и вызывать аллергические реакции. Это делает дипептид октаноилкарнозина, трипептид пальмитоил-GHK и/или тетрапептид GEKG (или любое ди-, три- и тетрапептидные его производные), в частности, подходящими для применения у человека.

[0054] Также ди-, три- и тетрапептиды имеют меньшую молекулярную массу (грамм на моль) по сравнению с пептидами, состоящими из пяти или более аминокислот, обеспечивающую меньший молекулярный объем ди-, три- и тетрапептидов по сравнению с пептидами большего размера, что обеспечивает лучшую абсорбцию и проникновение (т.е. более быстрое, в большей степени) ди-, три- и тетрапептидов через кожу, слизистые оболочки, клеточные мембраны и/или другие физиологические барьеры. Таким образом, дипептид октаноилкарнозина, трипептид пальмитоил-GHK и/или тетрапептид GEKG (или любые его ди-, три- и/или тетрапептидные производные), в частности подходят для местного применения.

[0055] В частности, многократное местное применение октаноилкарнозина (или его любых производных) или предпочтительных его комбинации с пальмитоил-GHK и GEKG (или его любыми производными) в соответствии с настоящим изобретением может обеспечить преимущества и качества, описанные в настоящей заявке, а также другие преимущества и качества, которые можно определить с помощью стандартных способов. В качестве неограничивающего примера, указанные преимущества могут включать способность (в некоторых случаях и с использованием конкретных

предпочтительных комбинаций) улучшения видимых признаков старения кожи у человека (включая, например, мимические морщинки, морщины, складки кожи, расширенные поры, неровность, сухость, потерю эластичности, потерю объема), улучшения других дефектов текстуры кожи, таких как растяжки (например, вызванные беременностью, травмой или другими воздействиями), уменьшения мешков под глазами (также называемых «опухшими глазами»), уменьшения темных кругов (под глазами) (вызванных как истончением кожи, так и недостаточным кровообращением и провисанием тканей), а также снижения выраженности атрофии кожи и слизистой оболочки, включая вульвовагинальную атрофию. Более того, было обнаружено, что некоторые из указанных композиций, имеют благоприятный эффект в заживлении ран и регенерации ткани.

[0056] В настоящей заявке предложены способы лечения, облегчения или ослабления симптома, состояния, расстройства или заболевания кожи или слизистой оболочки, где указанный симптом, состояние, расстройство или заболевание связано с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, при этом указанный способ включает введение эффективного количества любой из композиций и/или лекарственных форм согласно изобретению человеку (например, пациенту), нуждающемуся в указанном введении. Например, симптом, состояние, расстройство или заболевание кожи или слизистой оболочки, связанное с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, выбрано из группы, состоящей из ран, старения, связанных со старением расстройств и заболеваний, атрофии любой ткани человека, расстройств и заболеваний вульварной ткани, расстройств и заболеваний ткани влагалища и/или их любой комбинаций (комбинаций).

[0057] В некоторых примерах лечение, облегчение или уменьшение раны приводит к безрубцовому заживлению ран. В других примерах лечение, облегчение или уменьшение атрофии любой ткани человека включает лечение вульвовагинальной атрофии. В других примерах лечение, облегчение или смягчение состояния кожи и слизистой оболочки, связанной с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, включает лечение вульводинии, склерозирующего лишая, Бульварного плоского лишая, эрозийного красного плоского лишая, вульварной экземы, Бульварного простого хронического лишая, Бульварных язв, болезни Бехчета, вульварной интраэпителиальной неоплазии и/или их любой комбинации (комбинаций).

[0058] Любой из способов, описанных в настоящей заявке, может включать многократное местное введение пациенту любой из композиций и/или лекарственных форм, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера, композиции и/или лекарственные формы можно вводить пациенту по меньшей мере один раз или два раза в день в течение по меньшей мере 30 дней.

[0059] Альтернативно, любой из способов, описанных в настоящей заявке, может включать многократное подкожное введение пациенту любой из композиций и/или лекарственных форм, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера, композиции и/или лекарственные формы можно вводить пациенту по меньшей мере один раз или два раза в день в течение по меньшей мере 30 дней.

[0060] Специалистам в данной области техники понятно, что введение любой из композиций и/или лекарственных форм согласно изобретению обеспечивает лечение, облегчение или уменьшение одного или более видимых признаков старения, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, выбранных из группы, состоящей из мимических морщинок, морщин, расширенных пор, неровностей, сухости, потери эластичности, потери объема, атрофии кожи, атрофии вульвы, вагинальной атрофии,

растяжек, опухших глаз, темных кругов (под глазами), вызванных истончением кожи, темных кругов (под глазами), вызванных недостаточным кровообращением, и провисания тканей и их любых комбинаций.

5 [0061] Специалистам в данной области техники также понятно, что введение любой из композиций и/или лекарственных форм согласно изобретению обеспечивает лечение, облегчение или смягчение состояний, расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек у человека, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, которые не связаны со старением и выбраны из группы, включающей раны на коже, повреждения кожи после косметологических и дерматологических процедур, атрофию
10 кожи и слизистой оболочки в результате причин, отличных от старения (например, эмоционального стресса, применения пероральных контрацептивов, применения ингибиторов ароматазы, в результате хирургических вмешательств и т.д.), и других состояний и/или расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек у человека, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, которые не связаны
15 со старением.

[0062] Также предложены способы улучшения внешнего вида или омоложения кожи, включающие введение эффективного количества любой из композиций и/или лекарственных форм согласно изобретению нуждающемуся в этом пациенту. В качестве неограничивающего примера, композиции и/или лекарственные формы вводят пациенту
20 в форме косметического продукта, продукта личной гигиены, продукта женской гигиены, продукта гигиены, дерматологического продукта, фармацевтического препарата, лекарственного средства или их любой комбинации. Такие композиции и/или лекарственные формы можно вводить местно на кожу или слизистую оболочку пациента и/или подкожно.

25 [0063] Изобретение также обеспечивает способы поддержания здоровья кожи или предотвращения, ослабления или задержки старения кожи, путем введения эффективного количества любой из композиций и/или лекарственных форм, описанных в настоящей заявке, нуждающемуся в этом пациенту. Например, композиции и/или лекарственные формы можно вводить пациенту (т.е. местно на кожу или слизистую оболочку) в форме
30 косметического продукта, продукта личной гигиены, продукта женской гигиены, продукта гигиены, дерматологического продукта, фармацевтического препарата, лекарственного средства или их любой комбинации. В таких способах введение композиций и/или лекарственных форм приводит к предотвращению, смягчению или задержке развития одного или более признаков старения, выбранных из группы, состоящей из мимических морщинок, морщин, расширенных пор, неровности, сухости,
35 потери эластичности, потери объема, атрофии кожи, атрофии вульвы, вагинальной атрофии, растяжек, опухших глаз, темных кругов (под глазами), вызванных истончением кожи, темных кругов (под глазами), вызванных недостаточным кровообращением, и провисания тканей.

40 [0064] Если иное не указано, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют значение, общепринятое в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то что при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно использовать способы и материалы, подобные и эквивалентные способам и материалам, описанным в настоящей заявке, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящей заявке, полностью включены в нее посредством ссылки. В случае несоответствий, включая определения, настоящая заявка имеет преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры приведены

исключительно в качестве иллюстрации и не ограничивают настоящее изобретение.

[0065] Другие признаки и преимущества изобретения очевидны из следующего далее подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

5 [0066] Фигура 1 представляет собой схематическое изображение, показывающее один способ синтеза и очистки октаноилкарнозина (октаноил-бета-Ala-His-OH) в форме его ацетата с помощью твердофазного синтеза.

[0067] Фигура 2 представляет собой схематическое изображение, показывающее один способ синтеза и очистки пальмитоил-GHK (пальмитоил-Gly-His-Lys-OH) в форме его ацетата с помощью твердофазного синтеза.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0068] Далее следует описание для лучшего понимания настоящего изобретения.

[0069] Необходимо понимать, что когда в настоящей заявке ссылаются на конкретные признаки изобретению, изобретение, описанное в настоящей заявке, включает все
15 подходящие комбинации таких конкретных признаков. Варианты реализации, описанные в настоящей заявке, приведены в качестве примера и не ограничивают изобретение. При использовании в настоящей заявке ссылка на предмет в единственном числе включает множественное число указанного предмета, если иное явно не следует из контекста. Термины «включает» и «содержит» и их грамматические эквиваленты при
20 использовании в настоящей заявке означают, что помимо конкретно указанных признаков необязательно присутствуют другие признаки. Термин «по меньшей мере» с последующим числом используется в настоящей заявке для обозначения начала диапазона, начинающегося с указанного числа.

[0070] Указанная заявка включает посредством ссылки все документы, на которые
25 ссылаются в настоящей заявке, и все документы, поданные одновременно с указанной заявкой или поданные ранее в связи с указанной заявкой, включая, но не ограничиваясь указанными, такие документы, которые открыты для всеобщего ознакомления с указанной заявкой. Все публикации, цитированные в настоящей заявке, таким образом, полностью включены посредством ссылки.

30 [0071] Несмотря на то что заявка заканчивается формулой изобретения, согласно которой, в частности, изобретение изложено и четко заявлено, для лучшего понимания настоящего изобретения приведено следующее далее описание. Термины «имеющий» и «включая» следует считать не ограниченными, если иное не следует из контекста.

Компоненты внеклеточного матрикса

35 [0072] Коллаген встречается во многих участках тела. На сегодняшний день идентифицировано и описано по меньшей мере 28 типов коллагена, которые обеспечивают множество структурных и функциональных свойств, которые коллаген проявляет в теле. Первые наиболее общие типы представляют собой коллагены I, II, III, IV и V. Однако более 90% коллагена в теле представлено коллагеном I типа.

40 [0073] В коже человека коллагены I и III типа являются основными типами коллагена. Они присутствуют в виде волокон и отвечают за плотность и прочность дермы. Так как коллаген I типа является основным коллагеном в коже взрослого человека, содержащей примерно 80% общего объема коллагена, он играет главную роль в обеспечении прочности кожи на разрыв. Однако понятно, что коллаген III типа, который
45 составляет примерно 10% общего дермального коллагена, также играет критическую роль в обеспечении дополнительных свойств при растяжении кожи и других тканей (см. Journal of Dermatological Science, 24, Suppl. 1, 2000, S60-S69).

[0074] Структурно три коллагеновых полипептида закручиваются друг вокруг друга

в спираль с образованием тройной спирали молекулы коллагена I или III. Указанные молекулы упакованы в веревчатую структуру из пяти нитей, где каждая молекула коллагена расположена со сдвигом на четверть по отношению к следующей молекуле с образованием микрофибрилл. Микрофибриллы затем закручиваются вокруг других микрофибрилл с образованием фибрилл, которые, в свою очередь, закручиваются вокруг других фибрилл с образованием еще более больших волокон.

[0075] С использованием гистологических и ультраструктурных подходов ранее было хорошо описано, что хронологическое старение кожи проявляется в сниженном синтезе обоих типов коллагена I и III. Что касается фотостарения, Шварц и др. (Schwarz et al., Photochem Photobiol 1993, 58, 841-844) показали, что потеря коллагена в поврежденной солнцем коже человека обусловлена повышенным разрушением обоих типов коллагена I и III. Кроме того, было показано, что фибробласты, полученные из подверженной воздействию солнца кожи, синтезируют меньшее количество коллагена III по сравнению с клетками из защищенной от солнца кожи (см. J Photochem Photobiol B. 1995, 27: 33-38).

[0076] Другие типы коллагена также присутствуют в коже. Было описано, что некоторые из них изменяются при старении кожи. Например, уровень коллагена VII, который отвечает за заякоривание базальной мембраны на матриксе дермы, снижается при старении (см. Eur J Dermatol 2008; 18: 297-302). Одним из других главных признаков стареющей кожи является изменение дермоэпидермального соединения, которое структурно проявляется как уплощение границы дермоэпидермального соединения с потерей сети ПЭГ и редупликацией плотной пластинки. Так как дермоэпидермальное соединение вовлечено в соединение между дермой и эпидермисом, возрастные изменения в дермоэпидермальном соединении в результате снижения коллагена VII влекут за собой функциональные изменения в устойчивости кожи к механическому стрессу и в тканевом гомеостазе, что может вносить вклад в образование морщин.

[0077] Коллаген V собирается в различные молекулярные формы, исследования показывают, что он экспрессируется в коже в виде различных подтипов, играющих важные, но различные роли в организации и стабильности матрикса (см. J Invest Dermatol 2012, 132: 1841-1849). Несмотря на то что коллаген V является дефективным продуктом в большинстве случаев классического синдрома Элерса-Данлоса, который представляет собой расстройство компонентов внеклеточного матрикса, и, как правило, характеризуется непрочностью кожи и нарушенным заживлением ран, он значительно не меняется при старении кожи.

[0078] Другие типы коллагена, такие как коллагены VI, XIV и XVI, также экспрессируются в богатой коллагеном дерме. Несмотря на то что на сегодняшний день структурные признаки указанных коллагенов хорошо описаны, их функции до сих пор остаются главным образом неясными.

[0079] Продукция коллагена *in vivo* требует активации пути биосинтеза коллагена, посредством которого транскрипция в клеточном ядре обеспечивает синтез полипептида в результате трансляции с мРНК, организации полипептидов в тройную спираль проколлагена в цитоплазме, секреции проколлагена из клетки и затем реакции расщепления, сборки фибрилл и перекрестного внеклеточного сшивания. В отличие от многих белков, которые хранятся в секреторных гранулах и затем секретируются при необходимости из клетки, коллаген секретируется постоянно.

[0080] Изменения содержания и структуры коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, включая, но не ограничиваясь указанными, эластин и гиалуроновую кислоту, являются характеристиками стареющей кожи человека.

[0081] Эластин представляет собой жизненно важный компонент внеклеточного матрикса позвоночных и обеспечивает исключительные свойства, включая эластичность и прочность на разрыв многих тканей и органов, включая кожу. Зрелый эластин является нерастворимым и крайне долговечным белком, который подвергается слабому
 5 метаболизму. Однако положительное подвержение воздействию протеаз может привести к необратимому и серьезному повреждению и, таким образом, к потере функции сети эластических волокон. В целом, содержание эластина снижается с возрастом в коже, не подвергаемой воздействию солнца (т.е. ягодицах), т.е. содержание эластина снижается примерно на 44% в возрасте между 50 и 70 годами. Подобное снижение наблюдалось
 10 в коже, подверженной сильному воздействию солнца (т.е. коже лица), т.е. содержание эластина снижалось примерно на 31% в возрасте между 50 и 70 годами. Интересно, что содержание эластина в умеренно подвергаемых воздействию солнца участках (т.е. предплечье) значительно не менялось во время старения. Указанный феномен можно объяснить комбинацией вызванного старением снижения и зависимого от солнца
 15 повышения уровня эластина, что, по-видимому, по меньшей мере частично, регулируется вызванным УФ отложением лизозима в эластических волокнах (см. JEADV 2006, 20, 980-987).

[0082] Фибриллины (например, фибриллин 1) представляют собой повсеместные гликопротеины внеклеточного матрикса, которые самополимеризуются в
 20 филаментозные микрофибриллы, в которых отдельные молекулы организованы в виде продольных групп «голова к хвосту» и также имеют боковые связи (см. Fibrogenesis & Tissue Repair 2010, 3, 24). Микрофибриллы фибриллина также могут служить структурной основой для отложения тропоэластина и/или поперечного сшивания во время
 образования эластического волокна. Конкретные сегменты фибриллинов
 25 взаимодействуют in vitro с многочисленными внеклеточными сигнальными молекулами и молекулами клеточной поверхности, включая фибронектин, фибулины, синдеканы и интегрины. Считается, что множество молекулярных взаимодействий фибриллинов запускают сборку морфологически различных макроагрегатов, которые вносят вклад в обеспечение структурной целостности индивидуальных тканей и органов (структурная
 30 роль) и в направление ТФР-бета и комплексов BMP к структурному матриксу, которые участвуют в модуляции поведения клеток (инструктивная роль). ТФР-бета и BMP являются активными модуляторами метаболизма внеклеточного матрикса, который находится под контролем сложной сети передатчиков и вспомогательных механизмов, работающих в клетках и снаружи от клеток и на клеточной поверхности. Таким образом,
 35 фибриллины являются важными компонентами внеклеточного матрикса, которые необходимы для образования других компонентов внеклеточного матрикса, таких как эластин, и образования эластического волокна.

[0083] Гиалуроновая кислота (также называемая гиалуронан) представляет собой анионный несulfатированный гликозамингликан. Она является уникальным
 40 гликозамингликаном, так как она не sulfатирована и может быть очень большой, при этом ее молекулярная масса (г моль⁻¹) часто достигает миллионов. Как доминирующая огромная молекула гиалуроновая кислота является главным компонентом внеклеточного матрикса кожи. Она обеспечивает структуру, объем (который связан с превосходными свойствами гиалуроновой кислоты удерживать воду)
 45 и организацию (например, облегчает транспорт растворенных ионов и питательных веществ, но также вносит значительный вклад в пролиферацию и миграцию клеток в дерме. Кроме того, благодаря свойству захвата воды гиалуроновая кислота вносит вклад в гидратацию кожи.

[0084] Гликозамингликаны (например, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, гепарансульфат, дерматансульфат, кератансульфат и т.д.) и, в частности, гиалуроновая кислота являются главными компонентами внеклеточного матрикса кожи, вовлеченными в заживление ран и регенерацию ткани. Заживление ран представляет собой динамичный интерактивный процесс, вовлекающий многие тесно взаимосвязанные фазы, перекрывающиеся во времени и приводящие к восстановлению целостности ткани. Процесс заживления отражает сложный и координированный ответ тела на повреждение ткани, являющийся результатом взаимодействия различных типов клеток и компонентов внеклеточного матрикса. Гиалуронан играет ключевую роль в каждой фазе заживления ран благодаря стимуляции миграции, дифференцировки и пролиферации клеток, а также регуляции организации и метаболизма внеклеточного матрикса. Гликозамингликаны и, в частности, гиалуроновая кислота также вовлечены в старение кожи.

[0085] Как описано Стерном (R. Stern, 2010, Textbook of Aging Skin, Springer (включен в настоящую заявку посредством ссылки)), несмотря на то что дермальная гиалуроновая кислота представляет большую часть гиалуроновой кислоты в коже, клетки эпидермиса (например; кератиноциты) также способны синтезировать гиалуроновую кислоту.

Наиболее выраженное гистохимическое изменение, наблюдаемое при старении кожи, представляет собой значительное снижение эпидермальной гиалуроновой кислоты А. В коже пожилого человека гиалуроновая кислота все еще присутствует в дерме, тогда как гиалуроновая кислота эпидермиса полностью исчезает. Причины указанного резкого снижения с возрастом неизвестны. Было описано, что на синтез эпидермальной гиалуроновой кислоты влияет подлежащая дерма, что указывает, таким образом, на то, что эпидермальная гиалуроновая кислота находится под индивидуальным контролем дермальной гиалуроновой кислоты.

[0086] В отличие от предыдущих *in vitro* и *in vivo* наблюдений, исследования показали, что общий уровень гиалуроновой кислоты остается примерно постоянным в коже человека при старении. Однако главное возрастное изменение представляет собой повышение avidности гиалуроновой кислоты к структурам ткани с сопутствующей потерей экстрагируемости гиалуроновой кислоты. Такая встроенная гиалуроновая кислота может приводить к снижению способность забирать воду, что приводит к снижению объема и, понятно, потере влажности кожи. Также была показана прогрессирующая потеря размера полимера гиалуроновой кислоты в коже с возрастом. Повышенное связывание гиалуроновой кислоты с тканями в процессе старения сопровождается прогрессирующим поперечным сшиванием коллагена и устойчивой потерей экстрагируемости коллагена с возрастом. Каждый указанный феномен вносит вклад в заметное обезвоживание, атрофию и потерю объема и эластичности, которые характеризуют стареющую кожу.

[0087] Независимо от процесса старения кожи, коллагены I и III также представляют собой главный компонент внеклеточного матрикса, вовлеченный в формирование рубцов. Рубцевание происходит после травмы, повреждения или хирургического вмешательства в любую ткань или орган тела. Такие рубцы являются последствием механизма регенерации, который замещает отсутствующую нормальную ткань внеклеточным матриксом, состоящим в основном из коллагенов типа I и III, а также фибронектина и некоторых других компонентов внеклеточного матрикса. Рубцевание представляет собой несовершенную регенерацию ткани. Тогда как раны кожи у ранних эмбрионов млекопитающих (например, до примерно 24 недель беременности у человека) заживают безусловно без признаков рубцевания с полным восстановлением нормальной

архитектуры кожи, раны после рождения заживают с образованием рубцов (см. Dang C et al., Clin Plast Surg 2003: 30, 13-23).

[0088] Существуют фенотипические различия между содержанием коллагена и паттерном поперечного сшивания в эмбриональных и постнатальных ранах (См. Clin Plast Surg 2003, 30, 13-23 и Curr Opin Pediatr 2012, 24, 371-378). В эмбриональных ранах коллаген III типа быстро откладывается в мелкую ретикулярную сеть, которая неотличима от неповрежденной кожи. После рождения отношение коллагена I типа к коллагену III типа в ранах повышается. Из многих идентифицированных различий, известно, что эмбриональная кожа содержит большее количество коллагена типа III, тогда как взрослая кожа состоит в основном из коллагена типа I. Преобладание коллагена I типа в постнатальных ранах обеспечивает регенерацию ткани с большей прочностью и жесткостью. При раннем образовании рубцов в ранах эмбрионов на поздних сроках беременности наблюдаются коллагеновые волокна большего размера с большими промежутками между волокнами.

[0089] Кроме того, эмбриональная кожа в целом содержит больше гиалуроновой кислоты по сравнению со взрослой кожей. Кроме того, содержание гиалуроновой кислоты во внеклеточном матриксе в безрубцовых эмбриональных ранах повышается быстрее по сравнению с ранами взрослых. Поскольку эмбриональная кожа содержит больше гиалуроновой кислоты по сравнению с кожей взрослого, некоторые исследователи, соответственно, предположили, что гиалуроновая кислота принимает участие в безрубцовом заживлении. Однако точные механизмы безрубцового заживления остаются неизвестными, несмотря на большое количество знаний, накопленных за последнее десятилетие.

[0090] Важность компонентов внеклеточного матрикса коллагена I, коллагена III, коллагена V, эластина и гиалуроновой кислоты в коже и важность поддержания или даже повышения их количества, таким образом, является бесспорной для омоложения кожи и поддержания здоровья кожи. Кроме того, было признано, что коллаген I, коллаген III и гиалуроновая кислота, в частности, играют важную роль в заживлении ран и восстановлении поврежденной кожи без образования рубцов.

Состояния, связанные с изменениями компонентов внеклеточного матрикса

[0091] Все термины, такие как «старение кожи», «признаки старения кожи», «местное применение» и т.д., используются в том смысле, в котором они в целом широко используются в области разработки, исследования и сбыта косметологических продуктов и продуктов для личной гигиены, а также медикаментов, которые показаны для лечения старения кожи (например, кремов с третиноином).

[0092] Старение кожи делится на естественное старение и вызванное внешними факторами старение в зависимости от его причины. Естественное старение представляет собой процесс, в ходе которого структура кожи и физиологические функции кожи ухудшаются независимо от изменений окружающей среды по мере старения человека. Вызванное внешними факторами старение вызвано непрерывным подвержением воздействию внешнего окружения, такого как солнечный свет и загрязнители воздуха. В частности, старение кожи, вызванное солнечным светом, называют фотостарением. Ультрафиолетовый (УФ) свет солнца является основной причиной физиологических и морфологических изменений в стареющей коже.

[0093] В ходе вызванного внутренними причинами старения кожи она становится сухой, образуются мимические морщинки и морщины, которые становятся более заметными и глубокими с возрастом. Кроме того, из-за структурных и функциональных изменений эпидермиса и дермы кожа теряет свою эластичность и выглядит обвисшей.

Дерма становится тоньше и с возрастом образуются хорошо видимые складки кожи (например, носогубная складка). Показано, что в общем количество коллагена, которое теряется каждый год у взрослых людей, составляет примерно 1%. Кроме того, остальные коллагеновые волокна постепенно становятся толще, при этом перекрестное сшивание коллагеновых волокон повышается таким образом, что его растворимость, эластичность и т.д. снижается. Более того, эластиновые волокна становятся толще и их поперечное сшивание также усиливается. Более того, пролиферативная активность фибробластов в дерме со временем снижается, и способность стареющих фибробластов к образованию (т.е. синтезу) нового коллагена, эластина, гиалуроновой кислоты и других компонентов внеклеточного матрикса также снижается.

[0094] Непрерывное подвержение воздействию солнца является основной причиной вызванного внешними факторами старения кожи. УФ компонент солнечного света, в частности, ультрафиолетовые лучи спектра А и В, в целом считается главным индуцирующим агентом указанного процесса, называемого фотостарением. Степень подвержения воздействию УФ, необходимая для индукции «фотостарения», на сегодняшний день неизвестна, несмотря на то что количество, достаточное для индукции эритемы (покраснения, обычно называемого солнечным ожогом) на коже человека считается количеством, соответствующим «минимальной эритемной дозе» (МЭД) конкретного источника УФ света. Тем не менее многократное подвержение воздействию УФ солнечного света на уровне, вызывающем эритему и загар, обычно связано с фотостарением.

[0095] Существует различие между физиологией вызванного внутренними причинами старения кожи (т.е. хронологического старения) и физиологией фотостарения кожи. При хронологическом старении кожи, как правило, сохраняется гладкий и чистый внешний вид по сравнению со складчатой, угреватой, часто с глубокими морщинами, фотостареющей кожей. Фотостарение клинически характеризуется шероховатостью, морщинами, пятнистой пигментацией, желтизной, рыхлостью, сосудистыми звездочками, лентиго, розовой сыпью и относительной легкостью появления синяков, атрофией, наличием депигментированных участков, со временем предраковой и в конечном итоге злокачественной неоплазией (т.е. аномальной массой ткани в результате неоплазии, которая является результатом аномальной пролиферацией клеток). Фотостарение обычно наблюдается в коже, которая в общем подвержена воздействию солнечных лучей, такой как кожа лица, ушей, безволосых участков кожи головы, кожа шеи, зоны декольте, предплечьев и кистей рук.

[0096] Несмотря на то, что фотостареющую кожу и хронологически стареющую кожу человека можно легко различить по типичному внешнему виду, недавние данные указывают на то, что хронологически стареющая и УФ-облученная кожа имеют общие важные молекулярные признаки, включая измененные пути передачи сигнала, которые обеспечивают экспрессию матриксных металлопротеиназ (например, коллагеназ, желатиназ), вызывающих разрушение внеклеточного матрикса, сниженное образование коллагена и изменение или повреждение внеклеточного матрикса кожи, например, накопление аморфного эластин-содержащего материала, расположенного под эпидермально-дермальным соединением. Указанное совпадение молекулярных механизмов предполагает, что УФ облучение ускоряет многие ключевые аспекты процесса хронологического старения в коже человека.

[0097] Более того, у женщин после менопаузы содержание коллагена и плотность кожи постепенно снижаются, что вызывает чувство сухой или стянутой кожи и значительное повышение на коже мимических морщинок и морщин. Фактически помимо

образования морщин и потери эластичности старение кожи также связано с истончением кожи (называемым атрофией) и замедленным заживлением ран. Указанные нежелательные возрастные эффекты усиливаются за счет снижения уровня эстрогенов у женщин в постклимактерический период (см. Am J Clin Dermatol 2011, 12, 297-311).

- 5 Эстрогены (например, 17-бета-эстрадиол) стимулируют пролиферацию кератиноцитов, приводящую к более плотному эпидермису и образованию коллагенов и других компонентов внеклеточного матрикса. Продукты эстрогена, таким образом, можно применять для предотвращения и лечения старения кожи из-за снижения уровня эстрогенов при менопаузе. Несмотря на то что было показано, что местные
- 10 эстрогеновые продукты и системная заместительная терапия эстрогенами улучшает некоторые характеристики кожи в постклимактерическом периоде, длительное лечение эстрогенами связывают со значительными вредными системными эффектами, такими как повышение скорости развития рака молочной железы и кардиотоксических событий). Таким образом, существует необходимость в безопасных и эффективных не
- 15 гормональных альтернативах для лечения кожи в постклимактерический период.

- [0098] Более того, вульварная-вагинальная атрофия (также называемая вульвовагинальной атрофией) является другим общим последствием менопаузы у женщин (см. Adv Nurse Pract 2010, 18, 31-32, 34, 55). Вульвовагинальная атрофия часто проявляется дискомфортом, который может ощущаться как сухость, отсутствие смазки,
- 20 болезненные ощущения, жжение, раздражение, воспаление, атрофический вагинит и боль. Указанные симптомы могут в конечном итоге приводить к половой дисфункции. Сегодня гормональная терапия является единственным лечением, одобренным Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) для лечения вульвовагинальной атрофии. Поскольку и врачи, и женщины
- 25 обеспокоены профилем переносимости и безопасности гормональных способов лечения (т.е. эстрогеном, эстрогеном с прогестинном) существует необходимость в альтернативных не гормональных способах терапевтического лечения менопаузы для лечения вульварно-вагинальной атрофии.

- [0099] Вульвовагинальная атрофия возникает наиболее часто в постклимактерический
- 30 период, но также может развиваться во время грудного вскармливания, как следствие лечения рака молочной железы или в любом другом случае при снижении продукции женских эстрогенов. Более того, недавние данные показывают, что женщины, принимающие пероральные контрацептивы (которые могут вызывать снижение продукции определенных половых гормонов, таких как тестостерон) также могут
- 35 страдать вульвовагинальной атрофией (см. Sex Med 2012, 9, 2213-2223; Sex Med 2010, 7, 1585-1587). Вульвовагинальная атрофия может приводить к синдромам, описанным как вульводина и вестибулодина.

- [00100] Вульводина представляет собой болевой синдром, который поражает область вульвы и часто возникает без определяемой причины и видимой патологии. Она
- 40 относится к боли в области вульвы, которая не объясняется вульварной или вагинальной инфекцией или кожными заболеваниями. Боль представляет собой наиболее заметный симптом вульводины и может характеризоваться как жжение, щипание, раздражение или острая боль, которая возникает в области вульвы, включая область половых губ и входа во влагалище. Она может быть постоянной, прерывистой или возникать только
- 45 при прикосновении к области вульвы, однако вульводина обычно определяется как длящаяся в течение месяцев и годов. Симптомы вульводины могут возникать в одном участке или по всей области вульвы. Они могут возникать во время половой активности, при введении тампонов или при оказании продолжительного давления на вульву,

например, во время сидения, велосипедной езды или езды на лошади. Некоторые случаи вульводинии являются идиопатическими, когда нельзя определить конкретную причину. Вестибулодиния или простой вульварный вульвит представляет собой вульводинию, локализованную в вестибулярной области. Она обычно связана с высоко

5 локализованной болью по типу «жжения» или «рези». Боль при вульводинии может распространяться в клитор, что называется клитородинией. Вестибулодиния является наиболее распространенным подтипом вульводинии, который поражает женщин в предклимактерический период - на указанный синдром ссылались как на синдром, поражающий примерно от 10% до 15% женщин, требующих гинекологического осмотра.

10 [00101] Более того, было показано, что в тканях, полученных от женщин, страдающих вульводинией, наблюдается значительное повышение субэпителиальной гепараназной активности, что может приводить к повышению интраэпителиального гипериннервации по сравнению со здоровой женщиной (см. *Int J Gynecol Pathol* 2008, 27, 136-141).

Гепараназа, которая является продуктом дегрануляции тучных клеток, способна

15 разрушать вестибулярную строму и эпителиальную базальную мембрану, таким образом обеспечивая возможность стромальной пролиферации и внутриэпителиального прорастания нервных волокон. Гепараназа представляет собой фермент, который действует внутри внеклеточного матрикса путем разрушения гепарансульфата. Гепарансульфатгликозамингликаны (которые представляют собой другие примеры

20 компонентов внеклеточного матрикса кожи) являются обильными компонентами базальных мембран и клеточных поверхностей, где они присутствуют в связи с конкретными коровыми белками с образованием протеогликанов, главным образом перлекана, глипиканов и синдеканов. Они имеют много функций, таких как модулирование клеточной пролиферации и дифференцировки, адгезия клеток к матриксу

25 и сборка. Было показано, что содержание гепарансульфата также изменено (снижено) при старении кожи, что в основном является результатом повышенного образования и активности разрушающего его фермента, гепараназы (например, Hpsе-1), из-за облучения ультрафиолетовыми лучами спектра В (см. *J Photochem Photobiol B*, 2012, 106, 107-112). Активация гепараназы и последующее снижение гепарансульфата связано

30 с образованием морщин (см. *Experimental Derm* 2010, 19, 965-972).

[00102] Таким образом, вульводиния представляет собой состояния, расстройства и заболевания вульвы (которая состоит как из кератинизированной, так и не кератинизированной эпителиальной ткани), которое также может быть связано с изменениями компонентов внеклеточного матрикса.

35 [00103] Бульварный склерозирующий лишай, хроническое воспалительное заболевание, которое поражает области половых губ, область промежности и околоанальную область, представляет собой другое расстройство, связанное с изменениями компонентов внеклеточного матрикса вульвы. Гистопатология склерозирующего лишая предполагает аномалии в составе внеклеточного матрикса и,

40 в частности, протеогликанов (см. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26, 207-212).

[00104] Бульварный склерозирующий лишай вызывает значительный дискомфорт и психологические расстройства в пери- и постклимактерический период у женщин. Другие вульварные расстройства, связанные с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, включают вульварный красный плоский лишай, эрозийный красный плоский

45 лишай, вульварную экзему, вульварный простой хронический лишай, вульварные язвы, болезнь Бехчета и вульварную интраэпителиальную неоплазию.

[00105] Наконец, также признано, что эмоциональный стресс (См. *Brain Behav Immun* 2009, 23, 1089-1095), табакокурение (См. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2009, 14, 53-55),

загрязнение воздуха и определенные лекарственные препараты (например, кортикостероиды) (См. Clin Exp Dermatol 1991, 16, 416-419) имеют нежелательный эффект на кожу и приводят к изменениям (например, снижению образования и/или повышенной деградации) коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса.

5 Соединения, которые стимулируют образование внеклеточных компонентов

[00106] Множество соединений, включая пептиды, которые стимулируют образование компонентов внеклеточного матрикса, было описано в научной литературе, опубликованных патентах, патентных заявках или в других информационных материалах, таких как специальные брошюры от производителей указанных соединений.

10 В главе, написанной Гороххуи и Майабахом в пособии Textbook of Aging (F. Gorohhui и H.I. Maibach, 2010, Springer (включено посредством ссылки)), описаны примеры таких соединений; в частности, пептиды.

[00107] Пептиды предпочтительно используются для стимуляции образования компонентов внеклеточного матрикса по многим причинам. Они не токсичны или
15 менее токсичны по сравнению с непептидными соединениями, и не образуют токсичных или вредных продуктов распада пептидов. Таким образом, пептиды в целом вызывают меньше побочных эффектов, их можно применять для продолжительного лечения состояний, расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек у человека, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса. Ди-, три- и тетрапептиды, в
20 частности, хорошо изучены для применения для указанной цели, так как они имеют преимущество, связанное с отсутствием иммуногенности или с меньшей иммуногенностью в отличие от более больших пептидов, которые могут становиться иммуногенными и вызывать аллергические реакции. Кроме того, ди-, три- и тетрапептиды имеют меньшую молекулярную массу по сравнению с большими
25 пептидами, что обеспечивает их лучшую (т.е. более быструю, в больших количествах) абсорбцию и проникновение через кожу, слизистые оболочки, клеточные мембраны и/или другие физиологические барьеры.

[00108] Более того, в отличие от природных экстрактов, таких как животные, растительные или овощные экстракты, пептиды могут быть получены с высокой
30 чистотой (например, 95% и выше) с определенными (например, известна возможные примеси, и их содержание не ограничивает применение пептидного продукта) и воспроизводимыми (например, между производственными партиями) характеристиками. Получение природных экстрактов не может быть воспроизводимым, они часто содержат неизвестные примеси, которые варьируют между партиями и могут содержать
35 соединения, которые не подходят для местного применения, так как они вызывают раздражение кожи или сенсибилизацию у чувствительных индивидов. Кроме того, природные экстракты часто нестабильны и вызывают изменения цвета и/или запаха композиции, содержащей такие экстракты, что делает композицию с природными экстрактами, которые, как известно, стимулируют образование компонентов
40 внеклеточного матрикса, не применимой для местного применения.

[00109] Механизмы действия пептидов не всегда известны. Образование компонентов внеклеточного матрикса можно стимулировать с помощью пептидов, действующих, например, на внеклеточный матрикс кожи, в частности, путем стимуляции синтеза молекул, путем предотвращения их разрушения и/или путем воздействия на рецепторы.

45 [00110] Например, в патентной заявке WO 2007/146269 описаны тетрапептиды, которые характеризуются мотивом аминокислотной последовательности GxxG (SEQ ID NO:2) или RxxP (SEQ ID NO:3), где остатки G (глицин) и P (пролин) сохраняются, и x представляет собой переменные аминокислоты. Указанные описанные

последовательности вызывают продукцию коллагена у дермальных фибробластов по результатам оценки с помощью метода связывания красителя, предназначенного для анализа растворимых коллагенов, высвобождаемых в культуральную среду клетками млекопитающих во время культивирования *in vitro*. Тогда как некоторые из описанных пептидов отдельно или в комбинации вызывали синтез растворимого коллагена, ни один из описанных пептидов не вызывал синтез какого-либо конкретного типа коллагена (т.е. такого как коллаген I и/или III) или синтез других компонентов внеклеточного матрикса.

[00111] Подобным образом, в патентной заявке WO 2009/068351 описаны тетрапептиды, имеющие мотивы GxxG (SEQ ID NO:2), PxxP (SEQ ID NO:3) или PxxK (SEQ ID NO:4). Предпочтительные пептоиды, описанные в указанной заявке, представляют собой тетрапептиды, выбранные из группы GEPG (SEQ ID NO:5), GPPG (SEQ ID NO:6), GEKG (SEQ ID NO:1), PGPP (SEQ ID NO:7) и/или PKEK (SEQ ID NO:8); или их N-ацильные производные. Несмотря на то что некоторые из описанных пептидов по отдельности или в комбинации вызывают синтез коллагена I (альфа 1 или альфа 2), фибронектина I или синтетазы гиалуроновой кислоты 1, ни один из описанных пептидов не вызывает синтез коллагенов III, гиалуроновой кислоты или других компонентов внеклеточного матрикса.

[00112] В последующем клиническом исследовании (см. *Exp Dermatol* 2011, 20, 602-604) было также показано, что тетрапептид GEKG (SEQ ID NO:1) стимулирует образование гиалуроновой кислоты после лечения в течение шестидесяти дней носителем по типу «масло в воде», содержащим 50 м.д. GEKG.

[00113] Другой пример представляет собой трипептид Gly-His-Lys (GHK), который является фрагментом коллагена, высвобождаемого во время протеолиза коллагена, или который может происходить из связывающегося с внеклеточным матриксом белка SPARC. Его комплекс с медью (GHK-Cu) исследовали в отношении ремоделирования ткани, и было показано, что он стимулирует различные компоненты внеклеточного матрикса, включая коллагены I и III, эластин и некоторые гликозамингликаны (см. *J Biomater Sci Polymer Edn* 2008, 19, 969-988). Исследование *in vivo*, сравнивающее GHK и GHK-Cu на экспериментальных ранах у крыс, показало, что GHK не оказывал эффекта, и только GHK-Cu приводил к статистически значимому повышению накопления коллагена (см. *J Clin Invest* 1993, 92, 2368-2376). Как показано в указанном исследовании, только низкое и незначительное количество коллагена типа III формировалось под действием GHK-Cu по сравнению с общим коллагеном. Тогда как более высокие дозы GHK-Cu вызывают раздражение кожи (см. *J Biomater Sci Polymer Edn* 2008, 19, 969-988), GHK и его производные значительно не стимулируют образование коллагена III или стимулируют коллаген III до значительно меньшей степени по сравнению с коллагеном I.

[00114] Недавно было показано, что ион меди (Cu²⁺) стимулирует как коллаген I, так и III, но коллаген III в меньшей степени по сравнению с коллагеном I (см. *Connective Tissue Res* 2012, 53, 373-378). Таким образом, стимуляция образования коллагена, наблюдаемая при использовании GHK-Cu, может обеспечиваться ионом меди, а не пептидом GHK. Медь высокотоксична и, таким образом, не подходит для местного или подкожного применения. Помимо Cu-GHK N-пальмитоильное производное GHK (N-пальмитоил-GHK) также стимулирует синтез коллагена (см. *Int J Cosmetic Sci* 2000, 22, 207-218).

[00115] В патенте FR2802413 описано, что N-пальмитоил-GHK повышает синтез коллагена до 75,3%, судя по экспериментам по включению 3H-пролина с использованием

эксплантатов кожи человека. В указанных исследованиях повышение уровня коллагена было результатом образования коллагенов I, IV и VII.

[00116] Несмотря на то что согласно некоторым указанным исследованиям описано, что GHK пептиды и их производные вызывают синтез коллагенов I и III и нескольких других компонентов внеклеточного матрикса, ни один из указанных пептидов не вызывает синтез коллагена III в большей степени по сравнению с коллагеном I.

Фактически, несмотря на то что GHK-Cu, по-видимому, стимулирует синтез коллагена III в некоторой степени, специалистам в данной области техники понятно, что он может не подходить для пролонгированного местного применения из-за его непереносимости и токсичности, связанной с медью.

[00117] В качестве другого примера, в патентной заявке WO 2005/048968 описано, что выбранные комбинации трипептида GHK с тетрапептидом Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO:9) или его аналогами и производными повышают синтез коллагенов I, IV, фибронектина и гиалуроновой кислоты *in vitro* синергическим образом. Однако ни один из указанных пептидов, аналогов и производных или их комбинаций не вызывает синтез коллагена III или коллагенов V и VII.

[00118] В патентной заявке WO 2007/143006 описаны полимерные био-поверхностно-активные вещества, соответствующие формуле ацил-AA-Term, где ацил представляет собой 8- 22-членную углеводородную цепь, и AA представляет собой непрерывную последовательность от четырех до девяти аминокислотных остатков, где по меньшей мере один, предпочтительно по меньшей мере два аминокислотных остатка заряжены, и Term представляет собой у С-концевую кислоту или амид. Несмотря на то что некоторые из описанных полимерных био-поверхностно-активных веществ (отдельно или в комбинации) вызывают синтез коллагена I, фибронектина и эластина, ни одно из описанных соединений не вызывает синтез коллагенов III, гиалуроновой кислоты или других компонентов внеклеточного матрикса.

[00119] Более того, в патентной заявке WO 2010/082175 описаны конкретные пептиды, которые значительно повышают образование коллагена I, III, IV, фибронектина, гиалуроновой кислоты и ламининов. Пептид пальмитоил-КМО2К-ОН повышал образование коллагена I на 111% (как определено с помощью ИФА) и образование коллагена III на 104% (как определено с помощью иммунофлуоресценции) в нормальных человеческих дермальных фибробластах. Некоторые из описанных пептидов вызывают синтез как коллагена I, так и коллагена III. Однако ни один из описанных пептидов не вызывает синтез коллагена III в большей степени по сравнению с коллагеном I, или не вызывают синтез коллагенов V и VII и других компонентов внеклеточного матрикса. Фактически в международной публикации WO 2010/082175 также описано, что добавление конкретного растительного экстракта, *Portulaca pilosa*, к пальмитоил-КМО2К-ОН, необходимо для индукции синтеза коллагена III в большей степени по сравнению с коллагеном I комбинацией синергическим образом.

[00120] Согласно международной публикации WO 2010/136965 описаны дипептиды формулы R1-Tyr-Arg-R2, которые значительно повышают образование эластина/ тропэластина, фибриллина 1 и декорина в дермальных фибробластах человека. Однако ни один из указанных пептидов, аналогов и производных или их комбинаций не вызывает синтез коллагенов или других компонентов внеклеточного матрикса.

[00121] Другие примеры, известные в данной области техники, представляют собой трипептиды, имеющие формулу KxK, которые были предложены как активаторы ростового фактора ТФР-бета, и обеспечивают, таким образом, синтез коллагена во внеклеточном матриксе кожи. Например, трипептид, предложенный согласно патенту

FR2810323, представляет собой элаидил-KFK. Однако в патенте EP 1625150 изобретатели описывают элаидил-KFK как недостаточно активное соединение для стимуляции синтеза коллагена и предлагают изменять лизиновые боковые цепи, например, длину аминированных алкильных цепей, или вводить конкретные боковые цепи или
 5 использовать центральные аминокислоты X с возможно замещенной углеводородной цепью гидроксильной группой. Среди приведенных примеров пальмитоил-KVK, пальмитоил-КАК или пальмитоил-KSK.

[00122] Также в данной области техники известны пептиды с торговыми названиями Kollaren® (название по INCI: трипептид-1), Collaxyl® IS (название по INCI: гексапептид-
 10 9), SYN®-ТС (комбинация пальмитоил-Lys-Val-Lys-ОН с пальмитоил-Lys-Val-Thr-ОН и тетрадециламинокарбонил-Dab-Val-Dab), которые значительно повышают образование как коллагенов I, так и III в дермальных фибробластах человека. Однако ни один из указанных описанных пептидов, аналогов и производных или их комбинаций не вызывает синтез коллагена III в большей степени по сравнению с синтезом коллагена
 15 I. Кроме того, указанные другие пептиды ограничиваются только стимуляцией нескольких дополнительных компонентов внеклеточного матрикса, большинство которых не связано со старением кожи. Более того, указанные пептиды не стимулируют, стимулируют только относительно слабо и/или только частично стимулируют образование компонентов внеклеточного матрикса, которые, как было описано,
 20 значительно изменены при старении кожи, а именно коллагена I, коллагена III, коллагена V, эластин и гиалуроновой кислоты. Более того, образование коллагена III либо не стимулируется пептидами согласно предшествующему уровню техники, либо стимулируются пептидами в меньшей степени по сравнению с образованием коллагена I. Таким образом, в отличие от композиций согласно настоящему изобретению,
 25 указанные пептиды стимулируют образование коллагена I значительно больше по сравнению с образованием коллагена III.

[00123] Коллаген III является важным компонентом внеклеточного матрикса. Как образование, так и структура коллагена III меняются в процессе старения, при образовании ран или повреждений кожи, а также многих состояниях, расстройствах и
 30 заболеваниях кожи и слизистых оболочек, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса. Таким образом, существует необходимость в композициях, которые эффективно стимулируют образование коллаген III в коже и слизистой оболочке; в композициях, которые эффективно стимулируют коллаген III без значительной стимуляции образования коллагена I; и/или в композициях, которые
 35 эффективно стимулируют коллаген III в значительно большей степени по сравнению со стимуляцией образования коллагена I. Такие композиции, в частности, применимы для безрубцового восстановления раненой кожи, а также для оптимального восстановления поврежденной кожи.

[00124] Более конкретно, существует необходимость в композициях, которые
 40 стимулируют коллаген I, коллаген III, коллаген V, эластин и/или гиалуроновую кислоту (например, все компоненты внеклеточного матрикса, которые, как считается, значительно изменяются при старении кожи). Также существует необходимость в композициях, которые стимулируют компоненты внеклеточного матрикса, такие как фибриллы, которые помогают в образовании эластических волокон или других
 45 компонентов внеклеточного матрикса.

[00125] Предпочтительно, композиции согласно настоящему изобретению содержат октаноилкарнозин (или одно или более его производных). Композиции согласно настоящему изобретению содержат октаноилкарнозин (или одно или более его

производных) в концентрации, достаточной для демонстрации клинической эффективности для улучшения состояния стареющей кожи или других расстройств и заболеваний кожи, связанных со старением кожи.

5 [00126] Композиции согласно настоящему изобретению включают октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в концентрации, достаточной для демонстрации клинической эффективности в заживлении ран кожи и/или в усилении восстановления кожи после косметических и дерматологических процедур. Композиции согласно
10 настоящему изобретению могут включать октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в концентрации, достаточной для демонстрации клинической эффективности в безрубцовом заживлении ран на коже.

[00127] В другом примере композиции согласно настоящему изобретению включают октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в концентрации, достаточной для демонстрации клинической эффективности для лечения старения вульварной и вагинальной ткани.

15 [00128] В другом примере композиции согласно настоящему изобретению включают октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в концентрации, достаточной для демонстрации клинической эффективности для лечения симптомов, расстройств и заболеваний вульварной и вагинальной ткани, которые могут быть связаны с вульвовагинальной атрофией.

20 [00129] В другом примере, композиции согласно настоящему изобретению включают октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в концентрации, достаточной для демонстрации клинической эффективности для лечения вульводинии.

[00130] В другом примере, композиции согласно настоящему изобретению включают октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в концентрации, достаточной
25 для демонстрации клинической эффективности для лечения склерозирующего лишая.

[00131] Композиции согласно настоящему изобретению включают октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в концентрации, достаточной для демонстрации клинической эффективности для лечения других состояний, расстройств и заболеваний кожи и слизистых оболочек у человека, связанных с изменениями компонентов
30 внеклеточного матрикса, включая, но не ограничиваясь указанными, лечение атрофии любой ткани человека.

[00132] Например, композиции согласно изобретению содержат октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в концентрации между 0,0001% и 10% октаноилкарнозина (или одного или более его производных) по массе; в зависимости
35 от растворимости октаноилкарнозина (или одного или более его производных) в композиции.

[00133] Композиции также могут содержать выбранные трипептиды (например, пальмитоил-GHK) (или одно или более его производных) и/или выбранные тетрапептиды (например, GEKG) (или одно или более его производных). Предпочтительно, композиция
40 содержит октаноилкарнозин, пальмитоил-GHK и GEKG (или одно или более его производных) в массовом отношении примерно 4:1:5. Однако можно определить другие подходящие массовые отношения указанных компонентов с помощью стандартных методов, известных в данной области техники.

[00134] При комбинировании октаноилкарнозина (или одного или более его производных) с пальмитоил-GHK (или одним или более его производными) и с GEKG (или одним или более его производными) оптимальное массовое отношение октаноилкарнозина (или одного или более его производных) к пальмитоил-GHK (или
45 одному или более его производным) к GEKG (или одному или более его производным)

составляет 4 части октаноилкарнозина (или одного или более его производных): 1 часть пальмитоил-GHK (или одного или более его производных): 5 частей GEKG (или одного или более его производных) (части относятся к частям по массе), как было обнаружено в ходе исследований *in vitro* образования гиалуроновой кислоты (См. Пример 5, ниже).

5 Таким образом, одна из предпочтительных композиций содержит октаноилкарнозин (или одно или более его производных), пальмитоил-GHK (или одно или более его производных) и GEKG (или одно или более его производных) в массовом отношении 4:1:5; тогда как октаноилкарнозин присутствует в композициях в количестве между 0,001% и 1% в носителе или вспомогательном веществе, приемлемом для местного
10 применения.

[00135] Комбинация октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG (или одного или более его производных) в массовом отношении 4:1:5 неизвестна в данной области техники. Комбинация октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG (или одного или более его производных) в массовом отношении 4:1:5 стимулирует синтез гиалуроновой
15 кислоты в указанном конкретном массовом отношении синергическим и неожиданным образом.

[00136] Один или более дополнительных ингредиентов, включая одно или более дополнительных вещества (например, приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ), подходящих для местного применения, также можно предпочтительно
20 использовать в указанных композициях. Один или более дополнительных ингредиентов также могут включать дополнительные вещества, обладающие биологическими активностями (т.е. биологически активные агенты).

[00137] Также предложены способы для улучшения состояния и внешнего вида кожи человека и снижения признаков старения кожи путем применения композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) или
25 октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в комбинации с одним или более дополнительными выбранными три- и/или тетра- пептидами (или одним или более их производными) согласно настоящему изобретению, которые стимулируют образование компонентов внеклеточного матрикса.

[00138] Изобретение также обеспечивает способы поддержания здоровья кожи и/или предотвращения старения кожи путем применения композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) или октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в комбинации с выбранными три- и/или
30 тетрапептидами согласно настоящему изобретению, которые стимулируют образование компонентов внеклеточного матрикса.

[00139] Кроме того, изобретение также обеспечивает способы усиления восстановления кожи после косметических и дерматологических процедур, усиления заживления ран, снижения атрофии любой ткани человека, включая вульвовагинальную атрофию, и улучшения других состояний, расстройств и заболеваний кожи и слизистых
40 оболочек у человека, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, путем применения композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) или октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в комбинации с выбранными три- и/или тетрапептидами согласно настоящему изобретению, которые стимулируют образование компонентов внеклеточного матрикса.

[00140] В любом из способов, описанных в настоящей заявке, кожа или клетки кожи (например, эпидермальные кератиноциты, дермальные фибробласты) подвергаются
45 взаимодействию (т.е. местно, подкожно или с помощью любого другого подходящего способа, известного в данной области техники) с композицией, содержащей

октаноилкарнозин (или одно или более его производных) или октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в комбинации с выбранными три и/или тетрапептидами. Кроме того, способы также могут включать контактирование (т.е. местное, подкожное или с помощью любого другого подходящего способа, известного в данной области техники) слизистой оболочки (т.е. слизистых мембран) или клетки слизистой оболочки (т.е. эпителиальных клеток) с композицией, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) или октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в комбинации с выбранными три- и/или тетрапептидами согласно настоящему изобретению.

[00141] Композиции могут представлять собой аэрозоль, эмульсию, жидкость, лосьон, крем, пасту, мазь, пену, пластырь, микроиглочатое устройство или любые другие косметологически, дерматологически и фармацевтически приемлемыми лекарственные формы или устройства. В целом, приемлемая лекарственная форма для косметологического, дерматологического и/или фармацевтического применения содержит любой приемлемый носитель, вспомогательное вещество и/или вещество, подходящее для применения на коже или слизистой оболочке человека. Композиции также могут содержать один или более других биологически активных агентов, включая, но не ограничиваясь указанными, ретиноиды, ростовые факторы и/или другие пептиды.

[00142] Любая из композиций согласно настоящему изобретению также может использоваться в комбинации с другими косметическими продуктами, продуктами ухода за кожей, продуктами для женской гигиены, гигиеническими, дерматологическими, фармацевтическими продуктами и/или медицинскими устройствами.

[00143] Изобретение также обеспечивает способы снижения рубцевания кожи, поврежденной в результате нормального старения, заболевания, повреждения, травмы или в результате хирургического вмешательства или других медицинских процедур. Такие способы могут включать введение на рану человека композиции, где указанная композиция содержит любой из описанных выше пептидов, по отдельности или в комбинации. Композиции также могут использоваться в комбинации с другими терапевтическими агентами, например, такими как тканевые трансплантаты, продукты тканевых культур, кислород или повязки.

[00144] Композиции согласно изобретению можно применять у человека. Альтернативно, композиция также могут использоваться у любого вида животных, предпочтительно у млекопитающих и более предпочтительно у коров, лошадей, кошек, собак, свиней, коз или овец.

Карнозин

[00145] При использовании в настоящей заявке, термин «карнозин» включает и охватывает дипептиды бета-аланил-гистидин (См. Формулу II, выше) и все родственные соединения, такие как ансерин (бета-аланил-1-метилгистидин) и гомокарнозин (гамма-амино-бутирилгистидин). При использовании в настоящей заявке термин «карнозин» также включает D, L-карнозин, D-карнозин, L-карнозин, а также их соли.

[00146] Свойства, функции и потенциальные способы терапевтического применения карнозина подробно изучались (см. P.J. Quinn et al. Molec Aspects Med 1992, 13, 379-444, включенный в настоящую заявку посредством ссылки). Несмотря на то что антивозрастные свойства карнозина были ранее описаны, свойства октаноилкарнозина не были ранее описаны и являются удивительными и неожиданными. Как описано Хипкиссом (A.R. Hipkiss, Int J Biochem Cell Biol 1998, 30, 863-868; Cell Mol Life Sci 2000, 57, 747-753; Experimental Gerontology 2009, 44, 237-242, включены в настоящую заявку посредством ссылки), природный дипептид бета-аланил-L-гистидин (L-карнозин)

обнаруживается в больших количествах в долгоживущих тканях. Он имеет защитные функции помимо его антиоксидантной активности и захвата свободных радикалов. Он продлевает время жизни культивируемых фибробластов человека, уничтожает трансформированные клетки, защищает клетки от альдегидов и амилоидного пептидного фрагмента и действует как анти-гликирующий агент. Недавно было показано, что карнозин защищает от укорачивания теломер культивируемые фибробласты человека и продлевает время жизни активно стареющих мышей и мушек *Drosophila*. Исследования выявили вызванную карнозином стимуляцию экспрессии стресс-белка и синтеза оксида азота, оба из которых могут стимулировать протеасомную деградацию измененных белков. Карнозин проявляет противосудорожные эффекты у грызунов, указанные дипептид может принимать участие в восстановлении изоаспартильных групп белка.

[00147] Также было показано, что карнозин обеспечивает заживление ран кожи, язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ран на рогах и легких (см. *Nutrition* 1998, 14, 266-269; *Molec Aspects Med* 1992, 13, 379-444). Например, было показано, что он ускоряет заживление вызванных блеомицином и вызванных облучением легочных ран (см. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007, 292, L1095-L1104; *Med Hypotheses* 2006, 66, 957-959). Указанные эффекты карнозина приписывали его способности поглощать свободные радикалы. В дермальных ранах карнозин обеспечивает грануляцию, повышает прочность на разрыв и содержание гидроксипролина в области раны (см. *Surgery* 91:56-60 (1982); *Surgery* 100:815-21 (1986)). Наблюдаемый эффект приписывали синтезу гистамина из гистидина, одного из компонентов карнозина, и стимуляции синтеза коллагена бета-аланином, другим компонентом карнозина.

[00148] Другие исследования роли карнозина в заживлении хирургических ран показали, что карнозин усиливает биосинтез гликозамингликанов (см. *Surgery* 91:56-60 (1982); *Cell Mol Biol Inc Cyto Enzymol* 23:267-73 (1978); *Cell Mol Biol* 29:1-9 (1983)). Нагаи и др. (Nagai et al. (*Surgery* 100: 815-821 (1986))) объясняют механизмы действия карнозина в заживлении ран как вызванный бета-аланином синтез коллагена вместе с образованием гистамина, который обеспечивает грануляцию и приводит к более быстрому заживлению раневой ткани.

[00149] В недавнем исследовании диабетического заживления ран на модели диабета у животных (см. *Amino Acids* 2012, 43:127-134) наблюдали, что ежедневные инъекции и местное применение карнозина значительно усиливали экспрессию компонентов внеклеточного матрикса коллагена I и гладкомышечного актина, а также определенных ростовых факторов. Лечение карнозином вызывало значительное повышение экспрессии IGF1 в области раны, что предполагает прямое или не прямое модулирование экспрессии ИФР1 карнозином, обеспечивающее улучшенное заживление ран. Подобным образом, ТФР-бета, участие которого в различных фазах заживления ран на коже хорошо изучено, значительно гиперэкспрессируется в раневой ткани у получающих лечение карнозином субъектов.

[00150] Независимо от указанных эффектов, потенциальная способность заживления ран карнозина также может быть связана с его способностью изменять продукцию свободных радикалов и вызванное кислородным стрессом пролонгирование воспалительной фазы процесса заживления в диабетической ране. Поскольку карнозин также изменяет кислотно-щелочной баланс до более высоких значений pH, он может изменять микроокружение раны и подавлять активность кислых протеаз и, таким образом, усиливать заживление ран при гипергликемических состояниях.

[00151] В другом недавнем исследовании (См. *Neuro Endocrinol Lett* 2010, 31 Suppl 2: 96-100) было показано, что карнозин ингибирует деградацию гиалуронана, вызванную

свободными радикалами (радикалами гидрокси- и перокси-типа) *in vitro*. Важно, что в указанном исследовании показано, что в отличие от результатов согласно настоящему изобретению, полученным при использовании октаноилкарнозина (или одного или более его производных) и комбинации октаноилкарнозина (или одного или более его производных) с выбранными три- и/или тетрапептидами, карнозин не вызывает образование гиалуронана, а скорее ограничивает его разрушение благодаря своим антиоксидантным свойствам. Таким образом, повышение гликозамингликанов, наблюдаемое в более ранних исследованиях (См., например, *Surgery* 91:56-60 (1982); *Cell Mol Biol Incl Cyto Enzymol* 23:267-73 (1978); *Cell Mol Biol* 29:1-9 (1983)) является результатом сниженного разрушения, а не усиленного образования гликозамингликанов.

[00152] Также было показано, что карнозин ингибирует опосредованное повышенным уровнем глюкозы накопление матрикса в мезангиальных клетках человека путем предотвращения продукции и сигнального пути ТФР-β (См. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26, 3852-3858). При состояниях с повышенным уровнем глюкозы отложение коллагена VI и фиронектина было повышено, что значительно подавлялось на уровне белка и информационной РНК карнозином. Продукция ТФР-β повышалась при состояниях с повышенным содержанием глюкозы, но полностью нормализовалась при добавлении L-карнозина.

[00153] Более того, в исследовании, изучающем расстройства печени, вызванные паразитом *Schistosoma mansoni* у хомячков, подкожное введение карнозина приводило к снижению уровня в сыворотке пептида про-коллагена III у инфицированных хомячков (см. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002, 131, 535-542).

[00154] При диабетической нефропатии карнозин ингибировал повышенное образование фиронектина и коллагена VI типа в подоцитах и повышал вызванную глюкозой продукцию ТФР-бета в мезангиальных клетках (см. *Diabetes* 2005, 54, 2320-2327). Таким образом, карнозин защищает от нежелательных эффектов повышенного уровня глюкозы на клетки почки.

[00155] Таким образом, все указанные эффекты (включая свойства карнозина заживлять раны) можно отнести к антиоксидантным свойствам карнозина, анти-гликирующим эффектам (в частности, при гипергликемических состояниях), а также синтезу гистамина из гистидина как компонента карнозина и/или стимуляции синтеза коллаген I бета-аланином, который является другим компонентом карнозина.

[00156] Таким образом, не было описано, что карнозин вызывает образование коллагена III в большей степени по сравнению с коллагеном I или стимулирует образование всех компонентов внеклеточного матрикса, которые, как было описано, значительно меняются при старении кожи, а именно коллагена I, коллагена III, коллагена V, эластина и гиалуроновой кислоты.

Октаноилкарнозин и другие N-ацилированные производные карнозина

[00157] Термин «N-октаноилкарнозин» (также называемый взаимозаменяемо в настоящей заявке «октаноилкарнозином») в соответствии с настоящим изобретением включает и охватывает все производные карнозина, в которых аминоконец дипептида ацилирован с образованием октаноильной группы. При использовании в настоящей заявке термин «октаноилкарнозин» включает октаноил D,L-карнозин, октаноил D-карнозин, октаноил L-карнозин; а также их соли. Термины октаноилкарнозин и N-октаноилкарнозина являются синонимами, которые используются взаимозаменяемо в настоящей заявке. Октаноилкарнозин может быть получен в результате реакции карнозина с октановой кислотой (каприловой кислотой) при подходящих условиях (см. Пример 1, ниже).

[00158] Октаноилкарнозин представляет собой пример N-ацилированного производного карнозина. N-ацилированные производные карнозина могут быть получены в результате реагирования свободной аминогруппы (N-концевой аминогруппы) карнозина с ацилирующим агентом при подходящих условиях, известных в области синтеза пептидов. Ацилирующий агент может быть активирован с использованием общих способов, известных в данной области техники, таких как способы, описанные, например, в источнике «Amide bond formation and peptide coupling» (Tetrahedron 61(46), 10827-10852, 2005). Примеры активированных ацилирующих агентов включают, но не ограничиваются указанными, кислые хлориды, кислые бромиды, кислые фториды, симметричные ангидриды, смешанные ангидриды, карбоновые кислоты, активированные с использованием обычных карбодиимидов, включая, но не ограничиваясь указанными, диизопропилкарбодиимид (DIPCDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-этил-3-(3'-диметиламино-пропил)карбодиимид гидрохлорид (EDC). Другие неограничивающие примеры включают карбоновые кислоты с использованием вышеперечисленных карбодиимидов и добавок, включая, но не ограничиваясь указанными, N-гидроксисукцинимид (HOSu), N-гидроксibenзотриазол (HOBT), 1-гидрокси-7-азабензотриазол, 6-хлор-N-гидроксibenзотриазол (HOAt), 3-гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (DhbtOH) или п-нитрофенол (PNP). Другие примеры включают, но не ограничиваются указанными, карбоновые кислоты, активирующую соль урония или соль фосфония, включая, но не ограничиваясь указанными, O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (TBTU), 2-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний гексафторфосфат (HCTU), 2-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний тетрафторборат (TCTU), 2-(1H-7-Азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), 2-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-N,N,N',N'-тетраметилилуроний гексафторфосфат (HDBTU), 2-сукцинимидо-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HSTU), N,N,N',N'-тетраметил-O-(сукцинимидил)урония тетрафторборат (TSTU), 2-(эндо-5-норборнен-2,3-дикарбоксимидо)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HNTU), 1-бензотриазолиокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP) или бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинфосфония гексафторфосфат (PYBOP).

[00159] Другие активированные ацилирующие агенты включают, но не ограничиваются указанными, сложные эфиры N-гидроксисукцинимиды (NHS сложный эфир), п-нитрофенол (PNP сложный эфир), N-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимид (HONB-сложный эфир), N-пентафторфенол сложный эфир (PfP-сложный эфир), 2,4-динитрофенил сложный эфир, 4-нитрофенил сложный эфир, 3-гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (HODhbt), карбонилдиимидазол (CDI) или N-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфонат (NEPIS), предпочтительно N-гидроксисукцинимид сложный эфир, п-нитрофенол или HOBT сложный эфир или его производное с использованием таких условий реакций, как, например, описано в источниках Organic Synthesis on solid Phase (Florencio Zaragoza Dorwald, Wiley-VCH Verlag GmbH, D-69469 Weinheim, 2000), Novabiochem Catalog (Merck Biosciences 2006/2007) и Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis (Edited by W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000, ISBN 0-19-963724-5).

[00160] Как известно в данной области техники, такие же (или подобные) способы получения или продукции N-ацилированных производных карнозина также можно использовать для получения N-ацилированных производных других пептидов, включая, но не ограничиваясь указанными, трипептид GHK, GHK сложные эфиры, тетрапептид

ГЕКГ и ГЕКГ сложные эфиры.

N-Ацетил-карнозин

[00161] N-ацетилированное производное карнозина, N-ацетилкарнозин, ранее было описан для применения в офтальмологии (см. Recent Pat Drug Deliv Formul 2009, 3, 229-65). Например, патентные заявки WO 2004/028536 A1; WO 94/19325; WO 95/12581; WO 2004/064866 A1 описывают содержащие N-ацетилкарнозин смазывающие капли для глаз, полученные в виде 1% N-ацетилкарнозинового пролекарства L-карнозина, содержащего мукоадгезивное соединение на основе целлюлозы вместе со стимуляторами корнеальной абсорбции в системе доставки лекарственного средства для лечения возрастных серьезных или лишаяющих трудоспособности заболеваний глаз у человека (возрастных катаракт, воспаления глаз, возрастной макулярной дистрофии, макулодистрофии, глазных проявлений диабета, гипертонической ретинопатии, первичной открытоугольной глаукомы, повреждений стекловидного тела).

[00162] Ацетилирование делает N-ацетилкарнозин более устойчивым к разрушению карнозиназой - ферментом, который разрушает карнозин до составляющих его аминокислот, бета-аланина и гистидина. Это приводит к пролонгированию и усилению физиологических ответов на лечение карнозином в качестве антиоксиданта и антигликирующего агента (см. Life Sci 2006, 11, 78, 2343-57). Для пролонгирования и усиления антиоксидантных защитных эффектов косметологического, терапевтического и медицинского лечения карнозином N-ацетилкарнозин также был предложен для использования в продуктах ухода за кожей (см. Life Sci 2006, 78, 2343-2357).

[00163] Как и N-ацетилкарнозин, октаноилкарнозин также высокоустойчив к гидролизу карнозиназами и обеспечивает антиоксидантные защитные и антигликирующие эффекты карнозина в течение более длительного периода времени по сравнению с немодифицированным карнозином.

[00164] Было описано, что N-ацетилкарнозин вызывает образование коллагена III в большей степени по сравнению с коллагеном I или стимулирует образование всех компонентов внеклеточного матрикса, которые, как было описано, значительно изменяются при старении кожи, а именно коллагена I, коллагена III, коллагена V, эластина и гиалуроновой кислоты.

Сложные эфиры карнозина

[00165] Сложные эфиры карнозина включают сложноэфирные производные карнозина, которые могут быть получены в результате реагирования свободной карбоксильной группы (свободной кислоты С-конца) карнозина с эстерифицирующим агентом при подходящих условиях, известных в области синтеза пептидов. В одном неограничивающем способе раствор окисленного спирта используют для эстерификации карнозина. Способ включает, например, применение окисленного спирта, такого как метанольная HCl, для получения сложного эфира карнозина, например, сложного метилового эфира карнозина. Кроме того, другие спирты (такие как, например, этанол, пропанол или изопропанол) или замещенные спирты (такие как, например, аминоэтанол) можно применять для получения реагента для эстерификации свободной кислоты С-конца карнозина.

[00166] Подходящие спирты для эстерификации карнозина включают, но не ограничиваются указанными, органические химические вещества, содержащие по меньшей мере одну гидроксильную группу, такие как алкиловые спирты (например, C1-C20 первичные спирты, C3-C20 вторичные спирты), ариловые спирты (например: бензиловый спирт) или полиспирты, такие как сахарные спирты (например, моно-, ди-, полисахариды) или гликоли и полигликоли (например, глицерин, этиленгликоль,

пропиленгликоль, ПЭГ, ППГ). Аскорбиновая кислота также представляет собой подходящий агент (так как она имеет по меньшей мере одну свободную гидроксильную группу), применимый для эстерификации карнозина.

[00167] Любые способы получения сложных эфиров карнозина, известные в данной области техники, также можно использовать для получения сложных эфиров других пептидов (включая эстерификацию свободных карбоксильных групп пептидов, отличных от свободных кислот С-конца) включая, но не ограничиваясь указанными, пептиды GEKG, N-ацил-GEKG и/или N-пальмитоил-GHK.

[00168] Например, ПЭГилирование карнозина, октаноилкарнозина, N-пальмитоил-GHK,

[00169] GEKG и/или N-ацил-GEKG представляет собой один предпочтительный способ эстерификации для увеличения периода полувыведения, повышения стабильности и обеспечения повышенной растворимости в воде указанных пептидов.

Пептиды

[00170] Термин «пептид» в соответствии с настоящим изобретением представляет собой соединение, которое включает непрерывную последовательность по меньшей мере двух аминокислот в своей структуре. Термины «ди-пептид» или «дипептид» при использовании в настоящей заявке относятся к соединению, которое содержит непрерывную последовательность двух аминокислот в своей структуре. Термины «три-пептид» или «трипептид» при использовании в настоящей заявке относятся к соединению, которое содержит непрерывную последовательность трех аминокислот в своей структуре. При использовании в настоящей заявке, «тетра-пептид» или «тетрапептид» представляет собой соединение, которое содержит непрерывную последовательность четырех аминокислот в своей структуре. Указанные аминокислоты обозначены в настоящей заявке в соответствии со стандартным однобуквенным написанием слева (N-конец) направо (С-конец). В указанной номенклатуре G представляет собой глицин, H представляет собой гистидин, K представляет собой лизин, и E представляет собой глутаминовую кислоту.

[00171] Термин «аминокислота» при использовании в настоящей заявке включает и охватывает все из природных аминокислот, либо в D-, либо в L-конфигурации, если они оптически активны, и известные не нативные, синтетические и модифицированные аминокислоты, такие как гомоцистеин, орнитин, норлейцин и п-валин. Перечень неприродных аминокислот можно найти в источнике The Peptides, Vol. 5 (1983), Academic Press, Chapter VI, by D.C. Roberts и F. Vellaccio, включенном в настоящую заявку посредством ссылки. Аминокислоты в пептидах согласно настоящему изобретению могут присутствовать в природной L-конфигурации, неприродной D-конфигурации или в виде рацемической смеси.

[00172] При использовании в настоящей заявке, термин «пептид» также относится к солям, формам с удаленной защитной группой, ацилированным формам пептида, деацилированным формам пептида, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, пролекарствам и гидратам перечисленных выше пептидов; диастереомеры пептида получают при изменении стереохимического или хирального центра одной или более аминокислот. Энантиомер имеет противоположную стереохимию по всем хиральным центрам.

[00173] Термин «пролекарство» относится к любому соединению-предшественнику, которое способно производить или высвобождать указанный выше пептид при физиологических условиях. Такие пролекарства, например, пептоиды большего размера, которые селективно расщепляются с образованием пептида согласно изобретению.

Пролекарства также представляют собой защищенные аминокислоты, имеющие особые защитные группы на группе карбоновой кислоты и/или аминогруппе. Подходящие защитные группы для аминогрупп представляют собой бензилоксикарбонил, т-бутилоксикарбонил (BOC), формил и ацетил или ацильную группу. Подходящие

5 защитные группы для группы для карбоновой кислоты представляют собой сложные эфиры, такие как сложные бензиловые эфиры или сложные т-бутиловые эфиры.

[00174] Пептиды синтезируют путем сочетания карбоксильной группы или С-конца одной аминокислоты с аминогруппой или N-концом другой. Из-за потенциальной возможности нежелательных реакций обычно необходимы защитные группы.

10 Химический синтез пептида начинается на С-конце пептида и заканчивается на N-конце. Пептиды можно синтезировать путем твердофазного синтеза, жидкофазного синтеза пептида или путем конденсации фрагмента. В принципе, простое на вид образование пептидной связи можно осуществлять с использованием всех процедур, доступных в органической химии для синтеза амидов карбоновых кислот. Однако из-за присутствия

15 различных функциональных групп в природных и неприродных аминокислотах и, в частности, необходимость полного сохранения хиральной целостности, сочетание аминокислот и пептидов при мягких состояниях может быть затруднительным. Было разработано множество реагентов сочетания, подходящих для конкретных способов применения (например, твердофазного синтеза пептидов или конденсации фрагментов).

20 Все способы сочетания имеют в целом одинаковый принцип реакции: после активации карбоксильной группы первой аминокислоты вторая аминокислота может образовывать пептидную связь путем нуклеофильной атаки аминогруппы. Для предотвращения неконтролируемого образования пептидных связей аминогруппу первой аминокислоты и все функциональные группы боковой цепи необходимо обратимо блокировать. В

25 результате многократного удаления блокирующих групп, активации и сочетания получают пептид с желаемой конечной последовательностью.

[00175] Общий способ синтеза пептидов на твердой фазе (например, на смоле) начинается путем присоединения С-концевого остатка первой аминокислоты к смоле. Для предотвращения полимеризации аминокислот альфа аминогруппу и реактивные

30 боковые цепи защищают с помощью временной защитной группы. После присоединения аминокислоты к смоле смолу фильтруют и промывают для удаления побочных продуктов и избыточных реагентов. Затем N-альфа-защитную группу убирают в процессе удаления защитной группы и смолу снова промывают для удаления побочных продуктов и избыточных реагентов. Затем следующую аминокислоту присоединяют

35 к уже присоединенной аминокислоте. Затем следует другая процедура отмывки, которая приводит к получению пептида на смоле, готового для следующего цикла сочетания. Цикл многократно повторяют до тех пор, пока последовательность пептида не станет полной. Затем, как правило, все защитные группы удаляют и пептид на смоле промывают и пептид отщепляют от смолы.

40 [00176] Изобретение также относится к способу получения описанных пептидов. Пептиды могут быть получены с использованием любого способа, известного специалистам в данной области техники, такого как способы, описанные в источниках Merrifield, R.B., Solid Phase Peptide Synthesis I., J. AM. CHEM. SOC. 85:2149-2154 (1963); Carpino, L.A. et al., [(9-Fluorenylmethyl)Oxy] Carbonyl (Fmoc) Amino Acid Chlorides: Synthesis,

45 Characterization, And Application To The Rapid Synthesis Of Short Peptides, J. ORG. CHEM. 37:51:3732-3734; Merrifield, R.B. et al., Instrument For Automated Synthesis Of Peptides, ANAL. CHEM. 38:1905-1914 (1966); or Kent, S.B.H. et al., High Yield Chemical Synthesis Of Biologically Active Peptides On An Automated Peptide Synthesizer Of Novel Design, IN:

PEPTIDES 1984 (Ragnarsson U., ed.) Almqvist and Wiksell Int., Stockholm (Sweden), pp. 185-188, все из которых полностью включены посредством ссылки в настоящую заявку. Предпочтительно, пептиды получают путем твердофазного синтеза. Однако пептиды также могут быть получены с использованием стандартного жидкофазного метода.

- 5 [00177] Предпочтительно пептиды находятся в форме трифторацетата (ТСА) и/или ацетата. Однако пептид может находиться в форме любой другой соли, включая, но не ограничиваясь указанными, адипат, аскорбат, альгинат, бензоат, бензолсульфонат, бромид, карбонат, цитрат, хлорид, дибутилфосфат, дигидроцитрат, диоктилфосфат, дигексадецилфосфат, фумарат, глюконат, глюкуронат, глутамат, гидрокарбонат, 10 битартрат, гидрохлорид, гидроцитрат, йодид, лактат, липоевая кислота, малат, малеат, малонат, пальмоат (эмбонат), пальмитат, фосфат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, таннат, олеат, октилфосфат; любой другой соли семейства фосфатов или карбоксилатов; и/или их любой комбинации. При определенных условиях можно получать другие соли из неорганических оснований, включая, исключительно в качестве 15 примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, произошедшие из органических оснований, включают, но не ограничиваются указанными, соли первичных, вторичных и третичных аминов.

[00178] Термин «пептид» при использовании в настоящей заявке включает белки.

Старение кожи

- 20 [00179] «Признаки старения кожи» включают, но не ограничиваются указанными, все внешние визуально и тактильно ощутимые проявления, а также любые другие макро или микро эффекты, связанные со старением кожи. Такие признаки могут индуцироваться или вызываться внутренними факторами (проявляющимися как хронологическое старение кожи) и внешними факторами (проявляющимися как 25 повреждение кожи факторами окружающей среды, включая, но не ограничиваясь указанными, фотостарение кожи). Указанные признаки могут являться результатом процессов, которые включают, но не ограничиваются указанными, развитие неоднородности текстуры, такой как морщины и крупные глубокие морщины, тонкие линии на коже, трещины, бугры, расширенные поры (например, связанные с 30 придаточными структурами, такими как протоки потовых желез, сальных желез или волосяные фолликулы) или шероховатости или неровности, потерю эластичности кожи (потерю и/или инактивацию функции эластина кожи), провисание (включая одутловатость в области глаз и челюстей), потерю прочности кожи, потерю плотности кожи, потерю устойчивости кожи к деформации, обесцвечивание (включая круги под 35 глазами), пятна, желтизну, гиперпигментированные участки кожи, такие как возрастные пятна и веснушки, кератоз, аномальную дифференцировку, гиперкератинизацию, эластоз, разрушение коллагена и других гистологических изменений в роговом слое, дерме, эпидермисе, сосудистой системе кожи (например, сосудистые звездочки или сосудистые «пауки») и подлежащих тканях, в частности, прилежащих к коже.

- 40 [00180] При использовании в настоящей заявке профилактическая регуляция состояния кожи включает задержку, минимизацию и/или предотвращение видимых и/или ощутимых наощупь неоднородностей кожи (например, текстурные неровности кожи, которые можно выявить визуально или наощупь), включая признаки старения кожи. При использовании в настоящей заявке, терапевтическая регуляция состояния 45 кожи включает ослабление, например, уменьшение, минимизирование и/или удаление неоднородности кожи, включая признаки старения кожи. Некоторые из композиций согласно настоящему изобретению можно применять для профилактической и/или терапевтической регуляции состояния кожи.

[00181] Некоторые композиций согласно настоящему изобретению применимы для улучшения внешнего вида кожи и/или кожи наощупь. Например, некоторые предпочтительные композиции согласно настоящему изобретению применимы для регуляции внешнего состояния кожи путем обеспечения быстрого визуального

5 улучшения внешнего вида кожи после нанесения композиции на кожу. В целом, композиции согласно настоящему изобретению, которые дополнительно содержат материалы в виде частиц, являются наиболее полезными для обеспечения быстрого визуального улучшения.

Демонстрация клинической эффективности

10 [00182] Предотвращение, смягчение и/или лечение признаков старения кожи, защита и/или улучшение состояния кожи и предотвращение и/или лечение несовершенств кожи являются функциональными признаками, которые можно визуализировать, анализировать, измерять и количественно оценивать с использованием многих методов, известных специалисту в области косметического лечения или лечения для омоложения

15 кожи. Снижение мимических морщинок, морщин, складок кожи и неровностей кожи можно количественно оценить либо непосредственно на человеке с помощью бесконтактной проекции границ поверхности (FOITS = система топометрии in vivo Fast Optical; системы Dermatop™ или Primos™), либо путем получения силиконовых реплик участков кожи, которые затем анализируют с помощью метода, называемого

20 «отбрасываемая тень», или с помощью системы FOITS или устройства Canfield VISIATM. Изменения объема и формы лица можно количественно оценить с использованием бесконтактной системы регистрации рельефа с использованием системы проекции границ FOITS. Изменение барьерных свойств кожи можно количественно оценить путем измерения трансэпидермальной потери воды (TEWL) с использованием устройства

25 Tewameter™, Vaporometer™, Dermaab™ и/или Aquaflux™. Потерю прочности и/или эластичности и/или тона и усталость кожи можно количественно оценить с использованием устройств Cutometer™, Reviscometer™, Aeroflexmeter™, Dynaskin™, Ballistometer™, Twistometer™ и/или Dermaab™. Усталый общий вид лица, потерю равномерности тона кожи, пигментные изменения (гипо- и гиперпигментацию), местные покраснения, утрату чистоты и сияющего вида лица, пигментные пятна, розовые угри,

30 темные круги можно непосредственно измерить с помощью систем Mexameter™, Chromameter™, Colormeter™, Canfield VISIATM, Canfield VISIA-CRTM, SIAscope™, Goniolux™ или конфокального лазерного микроскопического устройства и/или с помощью непосредственного анализа цвета на фотографии (полученной методом

35 фотографирования в поляризованном пересеченном и параллельном свете). Количество и размер пор на лице можно оценить с помощью метода силиконовых реплик, описанного выше, или путем непосредственного анализа цвета на фотографии (полученной с помощью видеомикроскопа или системы макроскопической съемки). Атрофию и истончение кожи, эпидермиса, дермы и гиподермы (например, в случае

40 исследования агентов для похудения) можно оценить путем измерения трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) (например, в случае исследования эпидермиса) или с помощью ультразвуковой эхографического устройства и/или конфокального лазерного микроскопического устройства. Плотность волокон в коже можно количественно оценить с помощью ультразвука, а затем с помощью анализа

45 изображения. Целлюлит количественно оценивают либо непосредственно с помощью бесконтактной регистрирующей рельеф системы с использованием системы проекции границ (FOITS) или косвенно путем измерения длины дермогиподермального соединения с помощью ультразвукового эхографического устройства. Растяжки либо

непосредственно подсчитывают с помощью бесконтактной регистрирующей рельеф системы с использованием системы проекции границ (FOITS), либо с помощью метода силиконовых реплик. Мягкость кожи можно непосредственно измерить с помощью методов измерения трения с использованием фриктиометра или косвенно с помощью метода силиконовых реплик. Изменения коллагена, компонентов внеклеточного матрикса и/или волокон соединительной ткани можно оценить количественно с помощью гистологических методов, конфокальной лазерной микроскопии, УФ-спектроскопии, SIA-скопии и/или с помощью мультифотонной спектроскопии. Все изменения, видимые глазом (включая, но не ограничиваясь указанными, мимические морщинки, морщины, складки, изменения текстуры, провисание, потеря эластичности, цвет, тон, пигментация, покраснения) подготовленный или не подготовленный субъект может количественно оценить непосредственно или по фотографии с помощью или без помощи балльной системы визуальной оценки (например, с использованием 4-балльной шкалы выраженности признака).

15 Косметическая композиция и медикамент

[00183] Термины «косметическая композиция» и «косметический продукт» используются взаимозаменяемо в настоящей заявке и относятся к лекарственным формам, которые можно применять в косметологических целях или в целях гигиены или в качестве основы для доставки одного или более косметологических и/или фармацевтических веществ, продуктов и/или ингредиентов.

[00184] Термины «фармацевтическая композиция» и «медикамент» при использовании в

настоящей заявке относятся к лекарственной форме, которую можно применять в медицинских целях или в качестве основы для доставки одного или более

косметологических и/или фармацевтических веществ, продуктов и/или ингредиентов.

[00185] Возможно, что любую из лекарственных форм, композиций, медикаментов и/или продуктов, описанных в настоящей заявке, можно применять для двух или более таких указанных целей одновременно.

[00186] Предпочтительно, композиции, описанные в настоящей заявке, подходят для «местного применения» (т.е. на поверхности кожи, на поверхности слизистой оболочки). При использовании в настоящей заявке, местное применение включает, но не ограничивается указанными, кожное, глазное, слизистое, буккальное, вагинальное, вульварное введение; введение на кожу, рубец, келоид, кожу головы, глаз, рот, нос, вульву, влагалище, прямую кишку; и/или введение в рану, язву и грануляционную ткань.

[00187] Композиции могут подходить для нанесения на волосы и ногти рук или ног. Альтернативно, композиции могут подходить для подкожного введения.

Косметические продукты

[00188] «Косметический продукт» при использовании в настоящей заявке, включает, но не ограничивается указанными, продукт личной гигиены, продукт для кожи, крем для кожи, гель для кожи, мазь для кожи, лосьон для кожи, продукт против старения, продукт для омоложения кожи, кондиционер для кожи, увлажнитель, продукт женской гигиены, гигиенический продукт, пластырь для кожи, маску для кожи, тканевую салфетку, губную помаду, тушь, помаду, основу, румяна, подводку для глаз, контурный карандаш для губ, блеск для губ, бальзам для губ, пудру для лица или тела, солнцезащитные агенты, отражатели солнечных лучей, лак для ногтей, мусс, спреи, гели для стайлинга, кондиционеры для ногтей, гели для ванны и душа, шампуни, кондиционеры, крема-ополаскиватели, спреи для волос, краски для волос и оттеночные продукты, мыла, скрабы для тела, эксфолианты, вяжущие вещества, депиляторы и

растворы для перманентной завивки, лекарственные формы против перхоти, композиции против пота и антиперспиранты, продукты для бритья, до бритья и после бритья, работающие кондиционеры, дезодоранты, кольдкрема, отдушки, очищающие средства, ополаскиватели, продукт для вульварного применения, продукт для вагинального применения и т.д.; в форме крема, лосьона, гели, мази, макроэмульсии, микроэмульсии, наноэмульсии, сыворотки, бальзама, коллоидов, растворов, жидкостей, суспензий, дисперсий, компакты пудр, твердых вещества, порошков, карандашей, распыляемых лекарственных форм, наносимых кисточкой лекарственных форм, пластырей, ионофоретических пластырей, микропроекционных пластырей, микроигльчатых пластырей, систем усиления доставки к коже, бандажей, тканевых повязок, салфеток, масок, аэрозолей, паст, брусков мыла, косметологических устройств и/или любых других форм, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Медикамент

[00189] «Медикамент» при использовании в настоящей заявке включает, но не ограничивается указанными, фармацевтические препараты, носители для дерматологического применения, включая местное и трансдермальное применение фармацевтических ингредиентов. Они могут быть представлены в виде крема, лосьона, геля, мази, макроэмульсии, микроэмульсии, наноэмульсии, сывороток, бальзамов, коллоидов, растворов, жидкостей, суспензий, дисперсий, пудр, твердых веществ, порошков, карандашей распыляемых лекарственных форм, наносимых кистью лекарственных форм, пластырей, ионофоретических пластырей, микропроекционных пластырей, микроигльчатых пластырей, систем усиления доставки на кожу, бандажей, тканевых повязок, салфеток, масок, аэрозолей, паст, брусков мыла, медицинских устройств и/или любых других формах, хорошо известных специалистам в данной области техники. Приемлемость для местного применения

[00190] Термин «приемлемое вещество (вещества) для местного применения» при использовании в настоящей заявке означает, что композиция (композиции), содержащая «приемлемое вещество (вещества) для местного применения» в соответствии с изобретением является подходящей для использования в контакте с кожей человека и/или слизистой оболочкой человека; где указанная кожа или слизистая оболочка может представлять собой здоровую кожу, кожу новорожденного, молодую кожу, кожу пожилого человека, кожу старого человека, визуально отличающуюся от нормальной кожи, поврежденную, фотоповрежденную кожу, обожженную солнцем кожу, кожу с морщинами, патологическую, болезненную, раненую, атрофическую, раздраженную, аномальную кожу, подвергавшуюся лечению косметическим продуктом (продуктами), подвергавшуюся лечению фармацевтическим продуктом (продуктами), подвергавшуюся косметической процедуре (процедурам), подвергавшуюся дерматологическим процедурам (процедурам), подвергавшуюся лечению фармацевтическим или медицинским устройством (устройствами), подвергавшуюся хирургическому лечению и т.д., и не вызывает значительной (неприемлемой для потребителя) непереносимости при местном введении на кожу или слизистую оболочку (т.е. разъедания, раздражения, аллергии) и т.д. после многократного местного применения в косметологических целях, для ухода за кожей, для женской гигиены или для подобного применения; или вызывает минимальную и приемлемую (приемлемой для потребителя) непереносимость при местном применении на раздраженную кожу или слизистую оболочку (т.е. раздражение, аллергию) и т.д. после многократного местного применения указанной композиции в медицинских целях.

[00191] Переносимость при местном применении у человека (например, раздражение

и аллергию на коже; которые также называются контактным дерматитом и аллергией) можно определить с помощью краткосрочной (1 день) и многократной (от 4 до 21 дней) кожной аллергической пробы на спине человека и/или во время проводимых исследований с применением композиции, как указано (например, для местного применения на лице, области вульвы, влагалища, слизистой оболочки и/или других участков поверхности тела; или для заживления ран). В случае медикаментозного лечения исследование безопасности в целом также включает исследования на животных.

[00192] Более того, приемлемое вещество (вещества) для местного применения означает, что композиции, содержащие «приемлемое вещество (вещества) для местного применения» в соответствии с настоящим изобретением не имеют значительной физико-химической нестабильности (например, значительного изменения цвета, запаха, вязкости, pH и/или внешнего вида) в конечной упаковке (например, бутылке, тубике, насосе, банке, вакуумном контейнере, аэрозоле, пластыре т.д.) на протяжении срока хранения продукта в соответствии с рекомендованными условиями хранения продукта.

Значительная физико-химическая нестабильность означает, что цвет, запах, вязкость, pH или внешний вид изменяется (повышается, понижается) более чем на 10% по сравнению с моментом получения композиции и ее помещения в конечную упаковку.

[00193] Любая из композиций согласно настоящему изобретению также может обеспечивать хорошие эстетические свойства и быть интересной с косметической точки зрения.

[00194] Приемлемыми вещества для местного применения или введения могут включать подходящие вспомогательные вещества и/или носители, известные в данной области техники.

Дополнительные вещества

[00195] Композиции, описанные в настоящей заявке, предпочтительно включают октаноилкарнозин (или одно или более его производных), необязательно в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным веществом, подходящим для местного применения и/или подкожного применения. Дополнительное вещество (вещества) может быть инертными (например, носители и/или вспомогательные вещества) или может обладать биологической активностью (т.е. биологически активные агенты и/или активные фармацевтические ингредиенты). Предпочтительно, композиции согласно изобретению также могут содержать дополнительные биологически активные агенты, включая, но не ограничиваясь указанными, пептиды, отличные от октаноилкарнозина, N-пальмитоил-GHK и GEKG (или одного или более его производных) согласно настоящему изобретению.

[00196] Термины «вещество», «ингредиент», «агент» и т.д. используются взаимозаменяемо в настоящей заявке.

[00197] Композиции согласно изобретению могут содержать одно или более различных веществ, стандартных или не стандартных, которые обеспечивают некоторые преимущества для применения композиции. Более конкретно, комбинация октаноилкарнозина (или одного или более его производных) согласно настоящему изобретению с выбранными дополнительными ингредиентами может привести к повышению эффективности по сравнению с применением октаноилкарнозина (или одного или более его производных) по отдельности отдельно. Повышенная эффективность может являться аддитивной (быть равной сумме эффективностей разных агентов по отдельности) или может являться синергической (превышать сумму эффективностей разных агентов по отдельности). Безусловно, решение о включении дополнительного ингредиента и выбор конкретного ингредиента зависит от конкретного

способа применения композиции и продукта лекарственной формы и находится в пределах стандартного уровня данной области техники.

[00198] В частности, примеры, композиции согласно настоящему изобретению могут содержать много различных дополнительных ингредиентов. В источнике International

Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 14th Edition, 2012, а также в источнике Cosmetic Bench Reference - Directory of Cosmetic Ingredients (опубликованном Cosmetics & Toiletries), описано большое разнообразие неограничивающих косметических и фармацевтических ингредиентов, которые обычно используются в уходе за кожей, продуктах личной гигиены, продуктах женской гигиены и дерматологической и фармацевтической промышленности, доступных для применения согласно настоящему изобретению. Дополнительные примеры можно найти в книгах, предложенных Фармакопеей США (USP), Национальным формуляром (NF) и в других ссылках на косметические и фармацевтические ингредиенты, известные в данной области техники. Каждая указанная ссылка полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки. Указанная информация регулярно обновляется из-за добавления новых ингредиентов.

[00199] Примеры функциональных классов таких ингредиентов включают, но не ограничиваются указанными, абразивный агент, абсорбирующий порошок, абсорбирующую основу, подкислитель, активатор, усилитель адгезии, агент, модулирующий клеточную дифференцировку, агент, модулирующий клеточную пролиферацию, агент, стимулирующий синтез дермальных или эпидермальных макромолекул, агент, предотвращающий разрушение дермальных или эпидермальных макромолекул, агент, действующий на микроциркуляцию, агент, действующий на барьерные свойства кожи, агент, действующий на энергетический метаболизм клеток, агент, повышающий сродство, противомикробный секвестрирующий агент, анальгетик, анестетик, антацид, агент против акне, антивозрастной агент, агент против морщин, агент против атрофии, антиандроген, антибактериальный агент, противорубцовый агент, антисеборрейный агент, агент против ломкости, антицеллюлитный агент, агент против растяжек, агент против перхоти, препятствующий пенообразованию агент, противогрибковый агент, антигистамин, противовоспалительный агент, агент против раздражения, противомикробный агент, противоклещевой агент, антибиотик, противовирусный агент, антиоксидант, антигликирующий агент, противонеопластический агент, противораковый агент, агент против рака кожи, агент против экземы, агент против псориаза, препятствующий загрязнению агент, антиперспирант, противозудный агент, противочесоточный агент, антисептик, антистатик, вяжущее средство, агонист α -адренергических рецепторов, барьерный агент, связывающий агент, биоадгезивные агенты, растительный агент, растительный экстракт, растительная добавка, буферный агент, загуститель, кальций-секвестрирующий агент, успокаивающий агент, носитель, химическая добавка, клеточный лизат, культуральная среда, кондиционированная культуральная среда, хелатирующий агент, стимулятор кровообращения, очищающий агент, стимулирующий коллаген агент, ко-эмульгатор, краситель, кондиционирующий агент, агент контролируемого высвобождения, охлаждающий агент, ко-растворитель, сочетающий агент, лечебный агент, денатурирующий агент, дезодорирующий агент, депилятор, десквамирующий агент, агент для облегчения расчесывания, детергент, дезинфицирующий агент, диспергирующий агент, стабилизатор красителя, дерматологически приемлемый носитель, стимулирующий эластин агент, стимулирующий внеклеточный матрикс агент, смягчающее средство, эмульгатор, стабилизатор эмульсии, фермент, ингибитор фермента, индуцирующий фермент агент, коэнзим, кофактор, эфирное масло,

эксфолиант, жирорастворимый агент, волокно, агент, образующий пленку, фиксатор, ароматизатор, пенообразователь, стабилизатор пены, вспенивающий агент, отдушку, поглотитель свободных радикалов, фунгицид, геллант, блеск, агент для обесцвечивания волос, стимулятор роста волос, краска для волос, кондиционер для волос, полимер для

5 укладки волос, гормон, гормон-подобный агент, увлажнитель, гидрофобный агент, гидротропный агент, посредник, стимулирующий гиалуроновую кислоту агент, кератолитический агент, пенообразующий агент, липолитический агент, смазывающее вещество, агент для макияжа, влагоудерживающий барьерный агент, увлажнитель, мукоадгезивный агент, мышечный релаксант, природный увлажняющий фактор,

10 нейтрализатор, маскирующий запах агент, масло, абсорбирующее масло агент, мазевую основу, замутнитель, органосиликон, оксидант, носитель кислорода, перламутровый агент, отдушку, растворитель отдушки, стабилизатор отдушки, стабилизатор перекиси, фармацевтическое лекарственное средство, фотосенсибилизирующий агент, пигмент, пигментирующий агент, перламутровая добавка, растительный экстракт, растительное

15 производное, экстракт тканей растения, экстракт корня растения, экстракт семян растения, растительные масло, пластификатор, полирующий агент, полимер, агент, образующий полимерную пленку, порошок, консервант, пропеллент, пептидный агент, белковый агент, восстанавливающий агент, пережиривающий агент, восстановитель, смолу, агент, ингибирующий розовые угри, агент, предотвращающий образование

20 рубцов, агент для кожи головы, отшелушивающий агент, себостатический агент, секвестрант, половой гормон, агент, стимулирующий половое влечение, силиконовый агент, замещающий силикон агент, агент, влияющий на барьерные свойства кожи, восстанавливающий барьерные свойства кожи агент, успокаивающий кожу агент, осветлитель кожи, очиститель кожи, кондиционирующий кожу агент, эксфолиант для

25 кожи, отшелушивающий кожу агент, заживляющий кожу агент, липид кожи, осветляющий кожу агент, отбеливающий кожу агент, защищающий кожу агент, очищающий кожу агент, смягчающий кожу агент, успокаивающий кожу агент, разглаживающий кожу агент, повышающий чувствительность кожи агент, агент для лечения кожи, усиливающий проникновение через кожу агент, замедляющий

30 проникновение через кожу агент, усиливающий проникновение через слизистую оболочку агент, солюбилизатор, растворитель, суспендирующий агент, усилитель солнцезащитного фактора, разглаживающий агент, агент для растекания, стабилизатор, симулирующий агент, агент для похудения, агент для искусственного загара, солнцезащитный агент, солнцезащитный агент от УФА, солнцезащитный агент от УФВ,

35 широкополосный солнцезащитный агент, пережиривающий агент, поверхностно-активное вещество, амфотерное поверхностно-активное вещество, анионное поверхностно-активное вещество, катионное поверхностно-активное вещество, неионное поверхностно-активное вещество, силиконовое поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент, подсластитель, ускоритель загара, загуститель, тиксотроп,

40 разглаживающий агент, тонер, тонический агент, систему местной доставки, сосудосуживающий агент, успокаивающий вульварную область агент, смягчающий вагинальную область агент, овощное масло, летучий агент, стабилизатор вязкости, витамин, вакцину, водостойкий агент, водорастворимый агент, влагостойкий агент, воск, увлажняющий агент, отбеливающий агент, агент для заживления ран и/или т.д.

45 [00200] Предпочтительно дополнительные ингредиенты должны быть подходящими для использования в контакте с ороговевающей тканью человека (волосами, ногтями, кожей, губами, внешней областью вульвы (лобком, большими половыми губами, малыми половыми губами)) и/или не ороговевающей тканью (влагалищем, отверстием

влагалища, внутренней областью вульвы (преддверием вульвы, клитором), ртом, анусом и т.д.), без чрезмерной системной токсичности, местной непереносимости и химической нестабильности.

5 [00201] В большинстве примеров дополнительные вещества включают косметически, дерматологически и/или фармацевтически приемлемый носитель отдельно или в комбинации с другими дополнительными ингредиентами, (например, инертными и/или биологически активными ингредиентами). В общем количество дополнительных ингредиентов может варьировать от примерно 90% до примерно 99,9999%, предпочтительно от примерно 95% до примерно 99,999% и более предпочтительно от 10 примерно 99% до примерно 99,999% от композиции. Таким образом, они обеспечивают баланс композиции. Когда используются носители (либо один носитель, такой как вода, либо сложные со-растворители), они могут создавать общий баланс композиций.

[00202] Неограничивающие примеры дополнительных ингредиентов для некоторых функциональных классов, перечисленных выше, предложены в настоящей заявке. 15 Дополнительные примеры дополнительных ингредиентов можно найти в книгах The International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, the Cosmetic Bench Reference - Directory of Cosmetic Ingredients, представленных Фармакопеей США (USP) и Национальным формуляром (NF), и других ссылках на известные косметические и фармацевтические ингредиенты (и обычно используемые) в данной области техники.

20 [00203] Подходящие для использования в соответствии с настоящим изобретением дополнительные ингредиенты и носители/вспомогательные вещества должны быть также химически совместимы с октаноилкарнозином (или одним или более его производными), с пальмитоил-GHK (или одним или более его производными) и/или с GEKG (SEQ ID NO:1) (или одним или более его производными). В настоящей заявке 25 «химически совместимый» означает, что дополнительные ингредиенты не приводят к значительному химическому разрушению (например, гидролизу, окислению). Например, значительное химическое разрушение включает разрушение более чем на 10% на протяжении срока годности (например, определенного по дате истечения срока годности) продукта при рекомендованных условиях хранения продукта.

30 Пептиды

[00204] Композиция согласно настоящему изобретению может содержать дополнительный пептид (пептиды). Подходящие пептиды могут содержать, но не ограничиваются указанными, ди-, три-, тетра-, пента-, гексапептиды и другие олиго-полипептиды и их производные.

35 [00205] Например, когда в композиции согласно настоящему изобретению включены дополнительные пептиды, они предпочтительно используются в количестве, варьирующем от примерно 0,000001% до примерно 10%, более предпочтительно от примерно 0,000001% до примерно 1% и более предпочтительно от примерно 0,00001% до примерно 0,1% по массе композиции. Точное содержание (%) пептидов для 40 применения в композициях зависит от конкретного используемого пептида, так как активность таких пептидов сильно различается.

[00206] Подходящие дипептиды для применения в настоящей заявке включают, но не ограничиваются указанными, карнозин (бета-Ala-His), Tyr-Arg, Val-Trp (см. международную публикацию WO 0164178), Asn-Phe, Asp-Phe. Подходящие трипептиды 45 для применения в настоящей заявке включают, но не ограничиваются указанными, Arg-Lys-Arg, His-Gly-Gly, Gly-His-Lys, Gly-Gly-His, Gly-His-Gly, Lys-Phe-Lys. Подходящие тетрапептиды для применения в настоящей заявке включают, но не ограничиваются указанными, пептид E, Arg-Ser-Arg-Lys (SEQ ID NO:10), Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO:9).

Подходящие пентапептиды включают, но не ограничиваются указанными, Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (SEQ ID NO:11). Подходящие гексапептиды включают, но не ограничиваются указанными, Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly (SEQ ID NO: 12), а также такие пептиды, как описанные в патентах FR 2854897 и US 2004/0120918.

5 [00207] Другие подходящие пептиды для применения в настоящей заявке включают, но не ограничиваются указанными, липофильные производные пептидов, предпочтительно октаноил, деканоил, лауроил, миристоил и пальмитоильные производные и металлические комплексы вышеперечисленных (например, комплекс с медью трипептида His-Gly-Gly). Предпочтительные дипептидные производные включают
 10 N-пальмитоил-бета-Ala-His, N-ацетил-бета-Ala-His, сложный эфир N-ацетил-Tyr-Arg-гексадецила (международная публикация WO 9807744, патент США No. 6,372,717). Предпочтительные трипептидные производные включают производное меди His-Gly-Gly, N-элаидоил-Lys-Phe-Lys и его аналоги с консервативными заменами, N-ацетил-Arg-Lys-Arg-NH₂, N-биот-Gly-His-Lys (международная публикация WO 0058347) и их
 15 производные. Подходящие тетрапептидные производные для применения в настоящей заявке включают, но не ограничиваются указанными, N-пальмитоил-Gly-Gln-Pro-Arg, подходящие пентапептидные производные для применения в настоящей заявке включают, но не ограничиваются указанными N-пальмитоил-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (международная публикация WO 0015188 и патент США №6,620,419), N-пальмитоил-
 20 Tyr-Gly-Gly-Phe-X, где X представляет собой Met или Leu (SEQ ID NO:13), или их смеси. Подходящие гексапептидные производные для применения в настоящей заявке включают, но не ограничиваются указанными, N-пальмитоил-Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly и его производные.

[00208] Пептиды могут быть получены от любого производителя коммерчески
 25 доступных косметологических и фармацевтических пептидов, пептидных смесей или их производных; включая, но не ограничиваясь указанными, Atrium, Unipex, Lucas Meyer Cosmetics, Biotechnologies, Sederma, Croda, Grant Industries, Pentapharm, DSM, Evonik, Lipotec, Symrise, BASF, ISP, Helix BioMedix, Oriflame, Seppic, Solabia, Procyte, EMD Chemicals, Corium Peptides и т.д.; или могут быть непосредственно получены с помощью
 30 обычного синтеза. При использовании коммерчески доступных косметологических и фармацевтических пептидов, предпочтительная композиция в целом содержит дополнительный пептид (пептиды) в диапазоне концентраций, рекомендованном производителем пептида.

[00209] Дополнительные примеры подходящих пептидов также можно найти в главе,
 35 написанной авторами Гороххуи и Майбахом (F. Gorohhui и H.I. Maibach, Textbook of Aging (2010, Springer)), в источнике Clinics in Dermatology 2009, 27, 485-495 или многих других научных статьях, источников информации, патентных заявках, выданных патентах, касающихся пептидов для косметического или медицинского применения (включенных в настоящую заявку посредством ссылки).

40 Аскорбаты и другие витамины

[00210] Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать один или более витаминов, таких как аскорбаты (например, витамин С, производные витамина С, аскорбиновая кислота, аскорбилглюкозид, аскорбилпальмитат, аскорбилфосфат магния, аскорбилфосфат натрия, тетрагексадециласкорбат, аскорбил-3-
 45 аминопропилфосфат), витамин В, производные витамина В, витамин В1 - витамин В12 и их производные, витамин К, производные витамина К, витамин Н, витамин D, витамин D3, производные витамина D, витамин Е, производные витамина Е и его провитамины, такие как пантенол, и их смеси. Витаминные соединения могут быть включены в виде

по существу чистого материала или в виде экстракта, полученного путем подходящего физического и/или химического выделения из природных (например, растительных) источников. В одном примере при наличии витаминных соединений в композициях согласно настоящему изобретению указанные композиции содержат от примерно 0,0001% до примерно 25%, более предпочтительно от примерно 0,001% до примерно 10%, более предпочтительно от примерно 0,01% до примерно 5% и более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 1% витаминного соединения от массы композиции. Точное содержание (%) аскорбатов и других витаминов для применения в композициях зависит от конкретного аскорбата и используемого витамина, так как активность таких агентов сильно различается.

Солнцезащитные активные агенты

[00211] Композиции согласно настоящему изобретению могут необязательно содержать солнцезащитные активные агенты. При использовании в настоящей заявке «солнцезащитные активные агенты» включают как отражатели солнечных лучей, так и физические солнцезащитные агенты. Подходящие солнцезащитные активные агенты могут быть органическими или неорганическими. Широкое разнообразие стандартных органических или неорганических солнцезащитных активных агентов подходит для применения согласно настоящему изобретению. В одном примере композиция содержит от примерно 0,1% до примерно 25%, чаще от примерно 0,5% до примерно 10% солнцезащитных активных агентов от массы композиции. Точное количество варьирует в зависимости от выбранного солнцезащитного агента и желаемого солнцезащитного фактора (SPF). Органические УФ-экранирующие агенты, которые являются, в частности, предпочтительными, выбраны из следующих соединений: этилгексилсалицилат, бутилметоксидибензоилметан, этилгексилметоксициннамат, октокрилен, фенилбензимидазол сульфоновая кислота, терефталиден дикамфора сульфоновая кислота, бензофенон-3, бензофенон-4, бензофенон-5,4-метилбензилиден камфора, бензимидазилат, анизотриазин, этилгексилтриазон, диэтилгексилбутамидотриазон, метилен-бис-бензотриазолилтетраметилбутилфенол, дрометризол трисилоксан, и их смесей.

[00212] Неорганические солнцезащитные агенты, которые можно применять в композиции в соответствии с изобретением, представляют собой, в частности, нанопигменты (со средним размером первичных частиц: в целом между 5 нм и 100 нм, предпочтительно между 10 нм и 50 нм) или их агрегаты, покрытые или не покрытые оболочкой оксиды металлов, такие как, например, нанопигменты оксида титана (аморфного или кристаллического в форме рутила и/или анатаза), оксиды железа, цинка, циркония или церия и их смеси. Покрывающие агенты также представляют собой оксид алюминия и/или стеарат алюминия и силиконы.

Активные агенты против морщин и активные агенты против атрофии

[00213] Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать один или более активных агентов против морщин или активных агентов против атрофии. Примеры активных агентов против морщин/активных агентов против атрофии, подходящих для применения в композициях согласно настоящему изобретению, включают аминокислоты, N-ацетильные производные аминокислот (например, N-ацетилцистеин), гидроксильные кислоты (например, альфа-гидроксикислоты, такие как молочная кислота и гликолевая кислота, или бета-гидроксикислоты, такие как салициловая кислота и производные салициловой кислоты, такие как производное октаноила, лактобионовая кислота), кетокислоты (например, пировиноградную кислоту), фитиновую кислоту, аскорбиновую кислоту (витамин С), ретиноиды (например,

ретиноевую кислоту, третиноин, изотретиноин, адапален, ретинол, ретинилальдегид, ретинилпальмитат и другие ретиноидные производные), кинетин (N6-фурфуриладенин), зеатин и их производные (например, фурфуриламинотетрагидропираниладенин), ниацинамид (никотинамид); ростовые факторы и цитокины (например, ТФР-бета 1, 2 и 3, ЭРФ, ФРФ-2, ТФР, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФР-1, ИФР-2 и т.д.), клеточные лизаты (например, клеточный лизат дермальных фибробластов, лизат стволовых клеток, обработанные белки клеток кожи (PSP®) и т.д.), кондиционированные культуральные среды (например, кондиционированная культуральная среда от дермальных фибробластов, кондиционированная культуральная среда от стволовых клеток (например, стволовых клеток эпидермиса, стволовых клеток жировой ткани, мезенхимальных стволовых клеток и т.д.); косметические ингредиенты, продаваемые под торговыми названиями Nouricel-MD®, TNS® или CCM™ Complex; и т.д.); клеточные экстракты, экстракты стволовых клеток, компоненты стволовых клеток; ингредиенты, стимулирующие эпидермальные или другие стволовые клетки взрослого человека; кондиционирующие кожу агенты, стильбены, циннаматы, ингредиенты, активирующие сиртуин 1 (например, ресфератрол); ингредиенты, улучшающие функционирование митохондрий; диметиламиноэтанол, синтетические пептиды против старения, пептиды из природных источников (например, соевые пептиды) и соли сахарных кислот (например, глюконат Mn, глюконат Zn), липоевую кислоту; лизофосфатидиловую кислоту, соединения витамина B3 и другие соединения витамина B (например, тиамин (витамин B1), пантотеновую кислоту (витамин B5), рибофлавин (витамин B2) и их производные и соли (например, соли HCl или кальциевые соли).

[00214] При наличии соединений против морщин/против атрофии в композициях согласно настоящему изобретению, указанные композиции содержат от примерно 0,0001% до примерно 25%, более предпочтительно от примерно 0,001% до примерно 10%, более предпочтительно от примерно 0,01% до примерно 5% и более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 1% указанного соединения против морщин/против атрофии по массе композиции. Точное содержание (%) агентов против морщин/против атрофии для применения в композициях зависит от конкретного используемого агента против морщин/против атрофии, так как активность таких агентов сильно различается.

Смачивающие агенты, увлажнители и кондиционирующие агенты

[00215] Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать безопасное и эффективное количество кондиционирующего агента, выбранного, например, из смачивающих агентов, увлажнителей и кондиционирующих кожу веществ. Можно использовать различные указанные материалы, которые могут присутствовать в количестве, составляющем от примерно 0,01% до примерно 80%, более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 25% и более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 10% по массе композиции. Точное содержание (%) смачивающих агентов, увлажнителей и кондиционирующих агентов для применения в композициях зависит от используемого смачивающего агента, увлажнителя и кондиционирующего агента, так как активность таких агентов сильно различается.

[00216] Смачивающие агенты представляют собой ингредиенты, которые помогают поддерживать уровень влаги в коже. Смачивающие агенты могут быть выбраны из группы, состоящей из многоатомных спиртов, водорастворимых алкоксилированных неионных полимеров и их смесей. Многоатомные спирты, применимые в настоящей заявке, включают полигироксиспирты, перечисленные выше, и глицерин, гексиленгликоль, этоксилированную глюкозу, 1,2-гександиол, дипропиленгликоль,

трегалозу, диглицерин, мальтитол, мальтозу, глюкозу, фруктозу, натрия хондроитинсульфат, натрия гиалуронат, аденозинфосфат натрия, натрия лактат, пирролидона карбонат, глюкозамин, циклодекстрин и их смеси. Водорастворимые алкоксилированные неионные полимеры, применимые в настоящей заявке, включают

5 полиэтиленгликоли и полипропиленгликоли, молекулярная масса которых составляет до примерно 1000, такие как полиэтиленгликоли и полипропиленгликоли, названные в соответствии с Ассоциацией по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам (СТФА) ПЭГ-200, ПЭГ-400, ПЭГ-600, ПЭГ-1000, и их смеси. Дополнительные

10 смачивающие агенты включают ацетиларгинин, водорослевый экстракт, экстракт листьев алоэ барбаденского, 2,3-бутандиол, хитозан лауроилглицинат, диглицерет-7 малат, диглицерин, дигликоль гуанидин сукцинат, эритритол, фруктозу, глюкозу, глицерин, мед, гидролизированные белки, гидроксипропилтримония гиалуронат, инозитол, лактитол, мальтитол, мальтозу, маннит, маннозу, метоксиполиэтиленгликоль, миристамидобутил гуанидин ацетат, полиглицерил сорбитол, калия пирролидон

15 карбоновую кислоту (РСА), пропиленгликоль, бутиленгликоль, натрия пирролидон карбоновую кислоту (РСА), сорбитол, сахарозу, декстрансульфат (т.е. декстрансульфат с любой молекулярной массой), природные увлажняющие факторы и/или мочевины.

[00217] Кондиционирующие кожу вещества могут содержать, но не ограничиваются указанными, гуанидин, мочевины, гликолевую кислоту, гликоляты (например, аммония

20 и четвертичного алкиламмония), салициловую кислоту, молочную кислоту, лактаты (например, аммония и четвертичного алкиламмония), алое вера в любой из его различных форм (например, гель алое вера), полигидроксиспирты, такие как сорбитол, маннит, ксилитол, эритритол, гексантиол, бутантиол, пропиленгликоль, бутиленгликоль, гексиленгликоль и т.д., полиэтиленгликоли, пропоксилированные

25 глицерины, сахара (например, мелибиозы), крахмалы, сахар и производные крахмала (например, алкоксилированную глюкозу, фруктозу, глюкозамин), C1-C30 сложные моноэфиры и сложные полиэфиры сахаров и связанных материалов, гиалуроновую кислоту, лактамидмоноэтаноламин, ацетамидмоноэтаноламин, пантенол, декспантенол, аллантаин и их смеси. Кондиционирующие кожу вещества также может включать

30 жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, липиды, церамиды, холестерин, сложные эфиры холестерина, пчелиный воск, вазелин и минеральное масло.

Смягчающие средства

[00218] Одно или более смягчающих средств также могут быть включены в композиции для местного применения, описанные в настоящей заявке. Смягчающее

35 средство в целом относится к ингредиенту, который может способствовать поддержанию мягкого, гладкого и эластичного внешнего вида кожи. Смягчающие средства, как правило, остаются на поверхности кожи или в роговом слое и действуют в качестве увлажнителя или смазывающего вещества и уменьшают расслоение. Некоторые примеры смягчающих веществ включают ацетиларгинин, ацетилированный ланолин,

40 водорослевый экстракт, сложные эфиры полиэтиленгликоля-6 из масла абрикосовых косточек, сложные эфиры полиэтиленгликоля-11 из масла авокадо, бис-полиэтиленгликоль-4 диметикон, бутоксиэтилстеарат, гликолевые сложные эфиры, алкиллактаты, каприлилгликоль, цетиловые сложные эфиры, цетиллаурат, сложные эфиры полиэтиленгликоля-10 кокосового масла, алкилтартраты, диэтилсебакат,

45 дигидрохолестерилбутират, диметиконол, димиристилтартрат, дистеарет-5 лауроилглутамат, этилавокадат, этилгексил миристат, глицерилизостеараты, глицерилолеат, гексилдецилстеарат, гексилизостеарат, гидрогенизированные пальмовые глицериды, гидрогенизированные соевые глицериды, гидрогенизированные глицериды

жира, изостеарилнеопентаноат, изостеарилпальмитат, изотридецилизонаноат, лаурет-2 ацетат, лаурилполиглицерил-6 цетеарилглицоловый эфир, метилглюцет-20 бензоат, минеральное масло, пальмовое масло, кокосовое масло, мирет-3 пальмитат, октилдеканол, октилдодеканол, масло *Odontella aurita*, 2-олеамидо-1,3 октадекандиол, пальмовые глицериды, глицериды полиэтиленгликоли авокадо, полиэтиленгликоль касторового масла, сополимер полиэтиленгликоля-22/додецилгликоля, глицериды полиэтиленгликоля масла ши, фитол, раффинозу, стеарилцитрат, глицериды масла семян подсолнечника, вазелин, силиконовые масла, включая, но не ограничиваясь указанными, каприлилметикон и/или токоферилглюкозид.

Антиоксиданты и поглотители свободных радикалов

[00219] Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать антиоксидант/поглотитель свободных радикалов. В одном примере композиция содержит от примерно 0,001% до примерно 25%, более предпочтительно от примерно 0,01% до примерно 10% и более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 5% антиоксиданта/поглотителя свободных радикалов. Точное содержание (%) антиоксиданта/поглотителя свободных радикалов для применения в композициях зависит от конкретного используемого антиоксиданта/поглотителя свободных радикалов, так как активность таких агентов сильно различается.

[00220] Антиоксиданты/поглотители свободных радикалов могут включать, но не ограничиваются указанными, аскорбиновую кислоту (витамин С) и ее соли, сложные аскорбилэфиры жирных кислот и другие производные аскорбиновой кислоты (например, аскорбилфосфат магния, аскорбилфосфат натрия, аскорбилсорбат, аскорбилпальмитат, тетрагексилдециласкорбат и т.д.), токоферол (витамин Е), токоферолсорбат, токоферолацетат, другие сложные эфиры токоферола, бета-каротин, бутилированные гидроксibenзойные кислоты и их соли, феруловую кислоту, пероксиды, включая перекись водорода, перборат, тиогликоляты, соли персульфата, 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоксильную кислоту (коммерчески доступную под торговым названием TroloxTM), галлиевую кислоту и ее сложные алкиловые эфиры, в частности, пропилгаллат, мочевую кислоту и ее соли и сложные алкиловые эфиры, амины (например, N,N-диэтилгидроксиламин, аминогуанидин), нордигидро гуайаретовую кислоту, биофлавоноиды, сульфгидрильные соединения (например, глутатион), дигидроксифумаровую кислоту и ее соли, лизинпилолат, аргининпилолат, аминокислоты, силимарин, лизин, 1-метионин, пролин, супероксиддисмутаза, сорбиновые кислоты и их соли, липоевую кислоту, оливковые экстракты, экстракты чая, ресфератрол, полифенолы, такие как проантроцианидин сосны Бунге, каротеноиды, куркуминовые соединения, такие как тетрагидрокуркумин, коэнзим Q10, ОКТА (L-2-оксо-4-тиазолидинкарбоновую кислоту), селен, креатин, глутатион, N-ацетилцистеин, сложные эфиры N-ацетилцистеина, диметилметоксихроманол, липоевую кислоту, меланин; растительные экстракты, содержащие полифенолы, включая, но не ограничиваясь указанными, экстракты кофейных зерен, экстракты зеленого чая, экстракты розмарина, экстракты гамамелиса и экстракты кожуры/косточек винограда, которые можно применять. Предпочтительные антиоксиданты/поглотители свободных радикалов могут быть выбраны из сложных эфиров аскорбиновой кислоты, токоферола, феруловой кислоты, полифенолов, креатина и их производных; а также растительных экстрактов, содержащих полифенолы, такие как экстракт зеленого чая.

Противомикробные пептид-секвестрирующие агенты

[00221] Противомикробные пепетид-секвестрирующие соединения могут включать, но не ограничиваются указанными, сульфатированный или полисульфатированный

моносахарид и его соли и комплексы; сульфатированный или полисульфатированный
 дисахарид и его соли и комплексы; сульфатированный или полисульфатированный
 полисахарид и его соли и комплексы; декстрансульфат (например, натрия
 декстрансульфат) и его соли и комплексы; хондроитинсульфат и его соли и комплексы;
 5 пентозанполисульфат и его соли и комплексы; сульфат сахарозы (например, любой
 сульфат сахарозы, такой как сахарозы октасульфат, отличный от сульфата сахарозы
 алюминия) и его соли и комплексы; фукоидан и его соли и комплексы;
 сульфатированный галактан и его соли и комплексы; каррагенаны (например, Хондрус
 курчавый) и его соли и комплексы; крахмала сульфат и его соли и комплексы; сульфат
 10 целлюлозы и его соли и комплексы; сульфатированный гликозамингликан и его соли
 и комплексы; гепарин; гепарансульфат; сульфатированный глюкан; или их любые
 комбинации. Противомикробное пептид-секвестрирующее соединение может включать
 растительный экстракт, водорослевый экстракт, экстракт алое вера (алоэ
 барбаденского), экстракт кактуса или экстракт акульего или рыбьего хряща.
 15 Противомикробное пептид-секвестрирующее соединение также может представлять
 собой сульфатированный или полисульфатированный полимер (например, поли
 (винилсульфат), поли(анетолсульфонат)). Подходящая полимерная сульфоновая кислота,
 которую можно применять в способах и композициях, описанных в настоящей заявке,
 представляет собой гидрофобно модифицированные полимерные сульфоновые кислоты,
 20 такие как Aristoflex®HMP или Aristoflex®AVC (Clariant). Альтернативно,
 противомикробное пептид-секвестрирующее соединение представляет собой фосфат
 или полифосфат (например, моносахаридфосфат, дисахаридфосфат, полисахаридфосфат,
 глицерофосфат или фосфат крахмала). Подходящие примеры фосфатов крахмала
 включают, но не ограничиваются указанными, фосфата крахмала гидроксипропил (т.е.
 25 Structure XL (National Starch, LCC)). Противомикробное пептид-секвестрирующее
 соединение также может представлять собой фосфолипид, такой как фосфатидилхолин
 или лецитин. Дополнительно противомикробное пептид-секвестрирующее соединение
 может представлять собой карбоксилат, полигидроксильную кислоту, гиалуроновую
 кислоту, альгинат и/или полимолочную кислоту. Наиболее предпочтительно содержание
 30 противомикробных пептид-секвестрирующих соединений составляет между 100 и 10,000
 г на моль, декстрансульфат натрия, составляющий примерно от 5000 до 10'000 г на
 моль, представляет собой один из наиболее предпочтительных противомикробных
 пептид-секвестрирующих соединений.

35 **Агенты, подавляющие появление розовых угрей, и агонисты α -адренергических рецепторов**

[00222] Агенты, подавляющие появление розовых угрей, включают, но не
 ограничиваются указанными, метронидазол, сульфацетамид, натрия сульфацетамид,
 серу, дапсон, доксициклин, миноциклин, клиндамицин, клиндамицин фосфат,
 эритромицин, тетрациклины, азелаиновую кислоту, кальция добезилат, малеиновую
 40 кислоту и любые их совместимые комбинации); агонисты α -адренергических рецепторов
 (например, клонидин, амфетамин, докстроамфетамин, апраклонидин, дипивефрин, α -
 метилдопа, оксиметазолин, оксиметазолин гидрохлорид, метоксамин, метараминол,
 медетомидин, дексмедетомидин, этилнорэпинефрин, гуанфацин, гуанабенз, фенилэфрин,
 фенилэфрин гидрохлорид, эфедрин, эпинин, эпинефрин, этилнорэпинефрин,
 45 левартеренол, лофексидин, норэпинефрин, норфенилэфрин, норэфедрин,
 фенилпропаноламин, пемолин, пропилгексадрин, псевдоэфедрин, метамфетамин, α -
 метилнорэпинефрин, метилфенидат, мефентермин, мидодрин, мивазерол, моксонидин,
 десглимидодрин, тетрагидрозолин, тетрагидрозолин гидрохлорид, циразолин,

амидэфрин, бримонидин, бримонидин тартрат, нафазолин, изопротеренол, ксилазин, ксилометазолин и/или тизанидин); химические вещества и растительные экстракты, обладающие сосудосуживающими свойствами, включая, но не ограничиваясь указанными, кортикостероиды, эфедрин, псевдоэфедрин, кофеин и/или эсцин; экстракты хвойника, *Phedra sinica*, *Hamamelis virginiana*, *Hydrastis canadensis*, *Lycopus virginicus*, *Aspidosperma quebracho*, *Cytisus scoparius*, *Raphanus sativus* linn (экстракты листьев редиса), конского каштана и т.д., а также любые их совместимые комбинации; и/или противоотечное средство для носа и/или пазус.

Осветляющий кожу агент и отбеливающие кожу агенты

[00223] Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать осветляющий кожу агент. Подходящие осветляющие кожу агенты включают, но не ограничиваются указанными, аскорбиновую кислоту и ее производные; койевую кислоту и ее производные; резорцинол и его производные (включая, но не ограничиваясь указанными, 4-этилрезорцинол, 4-бутилрезорцинол, 4-гексилрезорцинол, 4-октилрезорцинол, 4-децилрезорцинол, 6-метилрезорцинол, 6-этилрезорцинол, 6-бутилрезорцинол, 6-гексилрезорцинол, 6-октилрезорцинол, 6-децилрезорцинол, 4-фенилэтилрезорцин), ретиноевую кислоту и ее производные (например, ретинол, ретинилпальмитат), L-лейцин и его производные (например, N-ацильные производные L-лейцина, сложные эфиры L-лейцина и т.д.), глицин и его производные, диглицерофосфат натрия и его производные, ундеканоилфенилаланин, арбутин и его производные (например, дегидроксиарбутин), ниацинамид и его производные, гидрохинон; мехинол, глабридин, алеозин, куркумин, генистеин, этиллинолеат, транексаминовую кислоту, азелаиновую кислоту, ресфератрол и его производные (например, оксиресфератрол), N-ацетилглюкозамин, 4-изопропилцетол, 4-этоксibenзальдегид, 2-этоксibenзальдегид, 4-пропоксибензальдегид, альфа-гидроксикислоты (например, гликолевую кислоту, молочную кислоту и т.д.), салициловую кислоту, полифенолы; и/или различные растительные экстракты, такие как экстракты из солодки, виноградных косточек, шелковицы, сои, зеленого чая и/или толокнянки; и/или любой их ингредиент или комбинацию.

[00224] При применении композиций указанные композиции предпочтительно содержат от примерно 0,01% до примерно 15%, более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 10%, также предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 5% осветляющего кожу агента по массе композиции. Точное содержание (%) осветляющего кожу агента для применения в композициях зависит от конкретного используемого осветляющего кожу агента, так как активность таких агентов сильно различается.

Агенты для защиты кожи

[00225] Подходящие агенты для защиты кожи для применения в композициях, описанных в настоящей заявке, включают, например, соединение, которое защищает поврежденную или подверженную воздействию поверхность кожи или слизистой оболочки от вредных или раздражающих внешних агентов. Типичные примеры включают водорослевый экстракт, аллантоин, экстракт листьев китайской камелии, цереброзиды, диметикон, глюкуронолактон, глицерин, каолин, ланолин, экстракт солода, минеральное масло, вазелин, белый вазелин, калия глюконат, коллоидная овсяная мука, каламин, масло какао, крахмал, оксид цинка, цинк карбонат, цинк ацетат и/или тальк.

Десквамирующие активные агенты, кератолитические агенты и отшелушивающие агенты

[00226] Десквамирующие/кератолитические активные агенты можно добавлять в композиции согласно настоящему изобретению. В одном примере композиция содержит

от примерно 0,01% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 10%, более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 5% десквамирующих/кератолитических активных соединений по массе указанной композиции. Точное содержание (%) десквамирующих/кератолитических агентов для применения в композициях зависит от конкретного используемого десквамирующего/кератолитического агента, так как активность таких агентов сильно различается.

[00227] Примеры применимых кератолитических и/или десквамирующих агентов включают мочевины, салициловую кислоту и ее алкильные производные, насыщенные и ненасыщенные монокарбоновые кислоты, насыщенные и ненасыщенные бикарбоновые кислоты, трикарбоновые кислоты, монокарбоновые альфа-гидроксикислоты и бета-гидроксикислоты, бикарбоновые альфа-гидроксикислоты и бета-гидроксикислоты, трикарбоновые альфа-гидроксикислоты и бета-гидроксикислоты, кетокислоты, альфа-кетокислоты, бета-кетокислоты, поликарбоновые кислоты, полигидроксимонокарбоновые кислоты, полигидроксибикарбоновые кислоты, полигидрокситрикарбоновые кислоты. Резорцинол и его низкомолекулярные производные являются другими примерами применимых кератолитических и/или десквамирующих агентов.

[00228] Предпочтительные кератолитические агенты выбраны из группы, включающей гликолевую кислоту, винную кислоту, салициловую кислоту, лимонную кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, глюконовую кислоту, глюкуроновую кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, оксалиновую кислоту, малоновую кислоту, сукциновую кислоту, уксусную кислоту, фенол, резорцинол, ретиноевую кислоту, адапален, трихлоруксусную кислоту, 5-фторурацил, азелаиновую кислоту. Кератолитические агенты также представляют собой соли, сложные эфиры, возможные цис- или транс- формы, рацемические смеси и/или относительные правовращающие или левовращающие формы перечисленных выше соединений. Такие вещества можно применять по отдельности или совместно.

Противовоспалительные агенты

[00229] Противовоспалительный агент можно добавлять в композиции согласно настоящему изобретению. В одном примере противовоспалительный агент добавляют в количестве, составляющем от примерно 0,01% до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 5% по массе композиции. Точное содержание (%) противовоспалительных агентов для применения в композициях зависит от конкретного используемого противовоспалительного агента, так как активность таких агентов сильно различается.

[00230] Стероидные противовоспалительные агенты могут включать, но не ограничиваются указанными, кортикостероиды, такие как гидрокортизон, гидроксилтриамцинолон, альфа-метилдексаметазон, дексаметазонфосфат, беклометазон дипропионаты, клобетазол валерат, дезонид, дезоксиметазон, дезоксикортикостерон ацетат, дексаметазон, дихлоризон, дифлоразон диацетат, дифлукортолон валерат, флуадренолон, флуклоролон ацетонид, флуидрокортизон, флуметазон пивалат, флуозинолон ацетонид, флуцинонид, флукортина сложные бутиловые эфиры, флуокортолон, флупредниден (флупредпилиден) ацетат, флурадренолон, галцинонид, гидрокортизон ацетат, гидрокортизон бутират, метилпреднизолон, триамцинолон ацетонид, кортизон, кортодоксрн, флуцетонид, флуидрокортизон, дифлуорозон диацетат, флурадренолон, флуидрокортизон, дифлуорозон диацетат, флурадренолон ацетонид, медризон, амцинафел, амцинафид, бетаметазон и баланс его сложных эфиров, хлорпреднизон, хлорпреднизон ацетат, клокортелон, клесцинолон, дихлоризон,

дифлурпреднат, флуклоронид, флунизолид, фторметалон, флуперолон, флупреднизолон, гидрокортизон валерат, гидрокортизон циклопентилпропионат, гидрокортамат, мепреднизон, параметазон, преднизолон, преднизон, беклометазон дипропионат, триамцинолон и их смесей можно применять. Один из предпочтительных стероидных

противовоспалительных агентов для применения представляет собой гидрокортизон.

[00231] Кроме того, согласно настоящему изобретению могут быть применимы нестероидные противовоспалительные агенты. Различные соединения, включенные в указанную группу, хорошо известны специалистам в данной области техники.

Конкретные нестероидные противовоспалительные агенты, которые могут быть применимы в композициях согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются указанными, диклофенак, индометацин, оксикамы, такие как пироксикам, салицилаты, такие как аспирин; производные уксусной кислоты, такие как фельбинаяк, фенаматы, такие как этофенамат, флуфенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, меклофенамовую кислоту, тольфенамовую кислоту; производные пропионовой кислоты, такие как ибупрофен, напроксен, пиразолы и их смеси. Также можно использовать смеси указанных нестероидных противовоспалительных агентов, а также дерматологически приемлемые соли и сложные эфиры указанных агентов. Подробное описание химической структуры, синтеза, побочных эффектов и т.д. нестероидных противовоспалительных агентов можно найти в стандартных текстах, включая Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), и Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974).

[00232] Наконец, так называемые «природные» противовоспалительные агенты применимы в способах согласно настоящему изобретению. Такие агенты могут быть получены подходящим образом в виде экстракта с помощью подходящего физического и/или химического выделения из природных источников (например, растений, грибов, побочных продуктов микроорганизмов) или могут быть получены синтетическим путем. Например, можно применять канделильский воск, бисаболол (например, альфа-бисаболол), алое вера, растительные стеролы (например, фитостерол), экстракт колы, ромашку, экстракт красного клевера, экстракт восьмилучевого коралла, экстракт солодки и экстракт чая.

[00233] Противовоспалительные агенты, применимые в настоящей заявке, включают аллантоин и соединения солодки, включая глицирретовую кислоту, глицирризиновую кислоту и ее производные (например, соли и подходящие сложные эфиры).

Дополнительные противовоспалительные агенты включают диосгенол, сапонины, сапогенины, лигнаны, тритерпены сапонозиды и генины.

[00234] Дополнительные примеры противовоспалительных агентов могут включать противовоспалительные интерлейкины (например, ИЛ-1ra, ИЛ-10); противовоспалительные жирные кислоты (например, линолевую кислоту, линоленовую кислоту) и их производные (например, сложные эфиры), аналоги изопренилцистеина (т.е. N-ацетил-S-фарнезил-L-цистеин), ароматические альдегиды, обладающие противовоспалительными свойствами (например, 4-метоксибензальдегид, 4-этоксibenзальдегид, 4-бутоксibenзальдегид, 4-пентоксibenзальдегид), а также их любые совместимые комбинации.

Активные агенты против акне

[00235] Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать один или более активных агентов против акне. Примеры применимых активных агентов против акне включают резорцинол, серу, эритромицин, салициловую кислоту, бензоилпероксид,

ретиноевую кислоту, третиноин, альфа-гидроксикислоты (например, гликолевую кислоту, молочную кислоту), дегидроуксусную кислоту и цинк. При наличии соединений против акне в композициях согласно настоящему изобретению указанные композиции содержат от примерно 0,0001% до примерно 50%, более предпочтительно от примерно 0,001% до примерно 20%, еще более предпочтительно от примерно 0,01% до примерно 10% и еще более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 5% соединений против акне по массе композиции. Точное содержание (%) активных агентов против акне для применения в композициях зависит от конкретного используемого противомикробного, антибактериального агента и активных соединений против акне, так как активность таких агентов сильно различается.

Противомикробные, антибактериальные и противогрибковые активные агенты [00236] Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать один или более противогрибковых или противомикробных активных агентов. Безопасное и эффективное количество противомикробных или противогрибковых активных вещества можно добавлять в композиции согласно настоящему изобретению. Например, композиция содержит от примерно 0,001% до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,01% до примерно 5% и более предпочтительно от примерно 0,05% до примерно 2% противомикробных или противогрибковых активных агентов по массе композиции. Точное содержание (%) противомикробных, антибактериальных и противогрибковых активных агентов для применения в композициях зависит от конкретных используемых противомикробных, антибактериальных и противогрибковых активных агентов, так как активность таких агентов сильно различается.

[00237] Подходящие противомикробные активные агенты включают, но не ограничиваются указанными, уголь и смолу, серу, хлорид алюминия, генцианвиолет, октопирокс (пироктон оламин), 3,4,4'-трихлоркарбанилид (триклозан), триклокарбан, циклопирокс оламин, ундециленовую кислоту и ее металлические соли, пермарганат калия, сульфид селена, тиосульфат натрия, пропиленгликоль, масло горького апельсина, препараты мочевины, гризеофульвин, 8-гидроксихинолин клиохинол, тиобендазол, тиокарбаматы, галопротин, полиены, гидроксипиридон, морфолин, бензиламин, аллиламины (такие как тербинафин), масло чайного дерева, масло из листьев гвоздичного дерева, кориандр, пальмарозу, берберин, красный тимьян, коричное масло, коричный альдегид, цитронелловую кислоту, хинокитиол, ихтиол бледный, йодопропинил бутилкарбамат, азелаиновую кислоту, изотиазалиноны, такие как октилизотиазолинон и азолы, парабены (например, метилпарабен, этилпарабен и т.д.), гликоли (например, гексиленгликоль, этилгексилглицерин) и их комбинации.

[00238] Например, подходящие агенты, обладающие противогрибковыми свойствами, представляют собой кетоконазол, нафтифина гидрохлорид, оксиконазол нитрат, сульконазол нитрат, мочевины, тербинафин гидрохлорид, сульфид селена. Подходящие агенты, обладающие противоклещевыми свойствами, представляют собой кротамитон, ивермектин и перметрин.

[00239] Один или более противогрибковых или противомикробных активных агентов комбинируют с активными агентами против перхоти, выбранными из соли поливалентного металла пиритиона.

Анестетики

[00240] Композиции согласно настоящему изобретению также могут включать безопасное и эффективное количество местного анестетика. Примеры местных лекарственных анестетиков включают бензокаин, лидокаин, бупивакаин, хлорпрокаин, дибукаин, этидокаин, мепивакаин, тетракаин, диклонин, гексилкаин, прокаин, кокаин,

кетамин, прамоксин, фенол и их фармацевтически приемлемые соли; бензиловый спирт, камфору, ментол, резорцинол и их подходящие комбинации.

Растительные экстракты и овощные экстракты

[00241] Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать

5 безопасное количество растительного экстракта и овощного экстракта. Примеры растительных или овощных экстрактов включают экстракты, полученные из плюща (в частности, плюща обыкновенного (*Hedera Helix*)), китайской володушки (*Bupleurum chinensis*), ячменя, *Bupleurum Falcatum*, арники (*Arnica Montana* L), розмарина (*Rosmarinus officinalis* N), ноготков (*Calendula officinalis*), шалфея (*Salvia officinalis* L), сои, женьшеня
10 (*Panax ginseng*), гинко билоба, зверобоя обыкновенного (*Hypericum Perforatum*), иглицы колючей (*Ruscus aculeatus* L), таволги вязолистной (*Filipendula ulmaria* L), ортосифона тычиночного (*Orthosiphon Stamincus* Benth), водорослей (*Fucus Vesiculosus*), берез (*Betula alba*), зеленого чая, белого чая, ферментированного чая, орехов колы (*Cola Nipida*), конского каштана, бамбука, центеллы (*Centella asiatica*), вереска, фукуса, ивы,
15 гамамелиса, дикого ямса, костенца, эсцина, цанчжоу, золотой ромашки, растений из рода *Armeniacea*, *Atractylodis Platicodon*, *Sinnomenum*, *Pharbitidis*, *Flemingia*, *Coleus*, таких как *C. Forskohlii*, *C. blumei*, *C. esquirolii*, *C. scutellaroides*, *C. xanthantus* и *C. Barbatus*, корней *Coleus barbatus*, *Ballote*, *Guioa*, *Davallia*, *Terminalia*, *Barringtonia*, *Trema*, *Antirobia*, *Cecropia*, *Argania*, *Dioscoreae*, таких как *Dioscorea opposita* или *Mexican*, *Ammi visnaga*, *Centella*
20 *asiatica* и *Siegesbeckia*, в частности *Siegesbeckia orientalis*, растений семейства *Ericaceae*, в частности, экстракты черники (*Vaccinium angustifolium*) или *Arctostaphylos uva ursi*, алое вера, растительные стеролы (например, фитостерол), *Manjistha* (экстрагированный из растений рода *Rubia*, в частности *Rubia Cordifolia*) и мирра (экстрагированная из растений рода *Commiphora*, в частности, *Commiphora Mukul*), экстракт колы, ромашки,
25 экстракт красного клевера, *Piper metysticum*, экстракт *Vasora monieri*, восьмилучевого коралла, *Glycyrrhiza glabra*, шелковицы, мелалеука (чайного дерева), грибные экстракты, *Larrea divaricata*, *Rabdosia rubescens*, *Euglena gracilis*, *Fibraurea recisa* *Hirudinea*, *Chaparral* *Sorghum*, экстракт подсолнечника, *Enantia chlorantha*, *Mitracarpe* рода *Spermacoceae*, *Buchu barosma*, *Lawsonia inermis* L., *Adiantum Capillus-Veneris* L., *Chelidonium majus*, *Luffa*
30 *cylindrical*, японского мандарина (*Citrus reticulata* Blanco var. *unshiu*), экстракт брокколи, *Camelia sinensis*, *Imperata cylindrical*, *Glaucium Flavum*, *Cupressus Sempervirens*, *Polygonatum multiflorum*, *Loveyly hemsleya*, *Sambucus Nigra*, *Phaseolus lunatus*, *Centaurium*, *Macrocystis Pyrifera*, *Turnera diffusa*, *Anemarrhena asphodeloides*, *Portulaca pilosa*, *Humulus lupulus*, *Coffee Arabica*, кофейной ягоды, ежевики, *Plex Paraguariensis* и т.д.

35 Масла и липиды

[00242] Масляная фаза может содержать любое косметическое или дерматологическое масло или их смесь. Примеры таких масел включают, но не ограничиваются указанными, алифатические углеводороды, такие как жидкий парафин, сквален, сквалан, вазелин и церезин; силиконовые масла, такие как диметикон и циклометиконы; овощные масла,
40 такие как масло авокадо, абрикосовое масло, миндальное масло, масло бурачника, масло семян бурачника, масло камелии, каноловое масло, касторовое масло, кокосовое масло, масло какао, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, масло вечерней примулы, льняное масло, пальмовое масло, масло ядра кокосового ореха, арахисовое масло, рапсовое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, масло сладкого
45 миндаля, масло плодов шиповника, масло календулы, масло ромашки, масло эвкалипта, можжевельное масло, сафлоровое масло, сандаловое масло, масло чайного дерева, подсолнечное масло, соевое масло, масло зародышей пшеницы; животные масла, такие как жир печени акулы, жир печени трески, китовый жир, говяжье сало и масляный жир;

воска, такие как пчелиный воск, воск восконосной пальмы, спермацет и ланолин; жирные кислоты, такие как лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, бегеновая кислота; омега-3 жирные кислоты, такие как альфа-линоленовая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота; омега-6 жирные кислоты, такие как линолевая кислота и гамма-линоленовая кислота; алифатические спирты, такие как лауриловый, стеариловый, цетиловый и олеиловый спирт; и алифатические сложные эфиры, такие как изопропил, изоцетил или октадецилмиристат, бутил стеарат, гексил лауреат, сложный диизопропиловый эфир адипиновой кислоты или диизопропил себакат; и/или их смеси.

В целом, масла являются рафинированными и/или гидрогенизированными. Липиды включают моноглицериды, диглицериды, триглицериды, фосфолипиды и керамины.

Суспендирующие агенты

[00243] Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать суспендирующий агент, предпочтительно в концентрации, эффективной для суспендирования не растворимого в воде материала в диспергированном виде в композициях или для модификации вязкости композиции. Такие концентрации могут предпочтительно варьировать от примерно 0,1% до примерно 10%, более предпочтительно от примерно 0,25% до примерно 5,0%. Суспендирующие агенты, применимые в настоящей заявке, включают анионные полимеры и неионные полимеры.

Согласно настоящему изобретению применимы виниловые полимеры, такие как поперечно-сшитые полимеры акриловой кислоты, названные в соответствии с Ассоциацией по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам (CTFA) карбомерами, производные целлюлозы и модифицированные полимеры целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, нитроцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, кристаллическая целлюлоза, целлюлозный порошок, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, гуаровую камедь, гидроксипропил гуаровую камедь, гуммиарабик, галактан, камедь рожкового дерева, пектин, агар, крахмал (рисовый, кукурузный, картофельный, пшеничный), водорослевые коллоиды (водорослевый экстракт), микробиологические полимеры, такие как декстран, сукциноглюкан, пуллеран, полимеры на основе крахмала, такие как карбоксиметилкрахмал, метилгидроксипропилкрахмал, полимеры на основе альгиновой кислоты, такие как натрия альгинат, сложные эфиры пропиленгликоля альгиновой кислоты, акрилатные полимеры, такие как натрия полиакрилат, полиэтилакрилат, полиакриламид, полиэтиленимин и неорганический водорастворимый материал, такой как бентонит, магния алюминия силикат, лапонит, гектонит и безводная кремниевая кислота. Активные агенты, перечисленные выше в качестве загустителей, также можно использовать в настоящей заявке в качестве суспендирующих агентов.

[00244] Другие необязательные суспендирующие агенты включают кристаллические суспендирующие агенты, которые можно разделить на ацильные производные, длинноцепочечные аминоксиды, длинноцепочечные ацильные производные и их смеси. Указанные предпочтительные суспендирующие агенты включают сложные эфиры этиленгликоля жирных кислот, алканоламиды жирных кислот, длинноцепочечные сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот (например, стеарил стеарат, цетилпальмитат и т.д.); длинноцепочечные сложные эфиры длинноцепочечных алканоламидов (например, стеарамид диэтаноламид дистеарат, стеарамид моноэтаноламид стеарат); и сложные эфиры глицерила (например, глицерил дистеарат, тригидроксистеарин, трибегенин). Другие подходящие суспендирующие агенты включают первичные амины, содержащие фрагмент жирного алкила, содержащий по

меньшей мере примерно 16 атомов углерода, примеры которого включают пальмитамин или стеарамин, и вторичные амины, содержащие два фрагмента жирных алкилов, каждый из которых содержит по меньшей мере примерно 12 атомов углерода, примеры которых включают дипальмитоиламин или ди(гидрогенизированный жир)амин. Другие подходящие суспендирующие агенты включают амид ди(гидрогенизированный жир) фталевой кислоты и поперечно-сшитый сополимер малеинового ангидрида/ метилвинилового эфира.

Эмульгирующие агенты

[00245] Эмульгирующие агенты включают широкое разнообразие неионных, катионных, анионных, цвиттерионных и амфотерных поверхностно-активных веществ, таких как поверхностно-активные вещества, известные в данной области техники и обсуждаемые ниже. Гидрофильные поверхностно-активные вещества (катионные, анионные, цвиттерионные, амфотерные), применимые в настоящей заявке, могут содержать одно поверхностно-активное вещество или любую комбинацию подходящих поверхностно-активных веществ. Точное выбранное поверхностно-активное вещество (или поверхностно-активные вещества) зависит от pH композиции и других присутствующих компонентов.

[00246] Применимые неионные поверхностно-активные вещества включают продукты конденсации алкиленоксидов с жирными кислотами (т.е. алкиленоксидные сложные эфиры жирных кислот), продукты конденсации алкиленоксидов с 2 молями жирных кислот (т.е. сложные диэфиры алкиленоксида жирных кислот), продукты конденсации алкиленоксидов с жирными спиртами (т.е. эфиры алкиленоксида жирных спиртов), продукты конденсации алкиленоксидов как с жирными кислотами, так и жирными спиртами [т.е. где часть полиалкиленоксида эстерифицирована на одном конце жирной кислотой и этерифицирована (т.е. связана через эфирную связь) на другом конце с жирным спиртом]. Неограничивающие примеры произошедших из указанного алкиленоксида неионных поверхностно-активных веществ включают цетет-6, цетет-10, цетет-12, цетеарет-6, цетеарет-10, цетеарет-12, стеарет-6, стеарет-10, стеарет-12, стеарет-21, ПЭГ-6 стеарат, ПЭГ-10 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-12 стеарат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-80 глицерил талловат, ПЭГ-10 глицерилстеарат, ПЭГ-30 глицерил кокоат, ПЭГ-80 глицерил кокоат, ПЭГ-200 глицерил талловат, ПЭГ-8 дилаурат, ПЭГ-10 дистеарат и их смеси. Другие применимые неионные поверхностно-активные вещества включают поверхностно-активные вещества на основе полигидроксиамида жирной кислоты. Особо предпочтительное поверхностно-активное вещество, соответствующее указанной выше структуре, представляет собой кокосовый алкиламид N-метилглюкозида. Предпочтительными среди неионных поверхностно-активных веществ являются поверхностно-активные вещества, выбранные из группы, состоящей из стеарета-21, цетеарета-20, цетеарета-12, кокоата сахарозы, стеарета-100, ПЭГ-100 стеарата и их смесей. Другие неионные поверхностно-активные вещества, подходящие для использования в настоящей заявке, включают сахарные сложные эфиры и сложные полиэфиры, алкоксилированные сахарные сложные эфиры и сложные полиэфиры, сложные эфиры C1-C30 жирных кислот C1-C30 жирных спиртов, алкоксилированные производные сложных эфиров C1-C30 жирной кислоты C1-C30 жирных спиртов, алкоксилированные эфиры C1-C30 жирных спиртов, полиглицерил сложные эфиры C1-C30 жирных кислот, C1-C30 сложные эфиры полиолов, C1-C30 эфиры полиолов, алкилфосфаты, полиоксипалин жирного эфира форфаты, амиды жирной кислоты, ациллактилаты и их смеси. Неограничивающие примеры указанных эмульгаторов включают: полиэтиленгликоль 20 сорбитан монолаурат (полисорбат 20),

полиэтиленгликоль 5 соевый стерол, стеарет-20, цетеарет-20, ППГ-2 метил глюкозы эфир дистеарат, цетет-10, полисорбат 80, цетилфосфат, цетилфосфат калия, диэтанолламин цетилфосфат, полисорбат 60, глицерилстеарат, полиоксиэтилен 20 сорбитан триолкат (полисорбат 85), сорбитан монолаурат, полиоксиэтилен 4 лаурилэфир натрия стеарат, полиглицерил-4 изостеарат, гексиллаурат, ППГ-2 метил глюкозы эфир дистеарат, ПЭГ-100 стеарат и их смеси. Другая группа неионных поверхностно-активных веществ, применимых в настоящей заявке, представляет собой смеси сложных эфиров жирных кислот на основе смеси сорбитана или сложного эфира сорбитола жирной кислоты и сложного эфира сахарозы жирной кислоты, где жирная кислота в каждом примере предпочтительно представляет собой C8-C24, более предпочтительно C10-C20 жирную кислоту. Предпочтительный эмульгатор типа сложного эфира жирной кислоты представляет собой смесь сорбитана или сложного эфира сорбитола C16-C20 жирной кислоты со сложным эфиром сахарозы C10-C16 жирной кислоты, в частности, сорбитана стеарат и сахарозы кокоат. Указанные соединения являются коммерчески доступным из компании ICI под торговым названием Arlatone 2121.

[00247] Также согласно настоящему изобретению применимы катионные поверхностно-активные вещества, в частности, диалкильные соединения четвертичного аммония. Неограничивающие примеры указанных катионных эмульгаторов включают стеарамидопропил ПГ-димония хлорид фосфат, бегенамидопропил ПГ димония хлорид, стеарамидопропил этилдимоний этосульфат, стеарамидопропилдиметил (миристил ацетат) аммония хлорид, стеарамидопропилдиметил цетеарил аммония тозилат, стеарамидопропилдиметиламмония хлорид, стеарамидопропилдиметиламмония лактат и их смеси. Особо предпочтительным является бегенамидопропил ПГ димония хлорид. Неограничивающие примеры катионных поверхностно-активных веществ на основе соли четвертичного аммония включают поверхностно-активные вещества, выбранные из цетиламмония хлорида, цетиламмония бромида, лауриламмония хлорида, лауриламмония бромида, стеариламмония хлорида, стеариламмония бромида, цетилдиметиламмония хлорида, цетилдиметиламмония бромида, лаурилдиметиламмония хлорида, лаурилдиметиламмония бромида, стеарилдиметиламмония хлорида, стеарилдиметиламмония бромида, цетилтриметиламмония хлорида, цетилтриметиламмония бромида, лаурилтриметиламмония хлорида, лаурилтриметиламмония бромида, стеарилтриметиламмония хлорида, стеарилтриметиламмония бромида, лаурилдиметиламмония хлорида, стеарилдиметилцетил диталлоу диметиламмония хлорида, дицетиламмония хлорида, дицетиламмония бромида, дилауриламмония хлорида, дилауриламмония бромида, дистеариламмония хлорида, дистеариламмония бромида, дицетилметиламмония хлорида, дицетилметиламмония бромида, дилаурилметиламмония хлорида, дилаурилметиламмония бромида, дистеарилметиламмония хлорида, дистеарилметиламмония бромида и их смесей. Дополнительные соли четвертичного аммония включают соли, в которых C12-C30 алкильная углеводородная цепь происходит от жирных кислот жира или из кокосовых жирных кислоты. Термин «жир» относится к алкильной группе, произошедшей из жирных кислот жира (обычно гидрогенизированных жирных кислот жира), которая в целом содержит смеси алкильных цепей, составляющих в диапазоне C16-C18. Термин «кокосовая» относится к алкильной группе, произошедшей из кокосовой жирной кислоты, которая в целом содержит смеси алкиловых цепей, составляющих в диапазоне C12-C14. Примеры солей четвертичного аммония, произошедших из указанных жирных и кокосовых источников, включают диталлоу диметиламмония хлорид, диталлоу диметиламмония метилсульфат, ди

(гидрогенизированный жир) диметиламмония хлорид, ди(гидрогенизированными жир) диметиламмония ацетат, диталлоу дипропиламмония фосфат, диталлоу диметиламмония нитрат, ди(кокоалкил)диметиламмония хлорид, ди(кокоалкил)диметиламмония бромид, жир аммония хлорид, кокоаммония хлорид и их смеси. Пример четвертичного аммонийного соединения, содержащего алкильную группу со сложноэфирной связью, представляет собой диталлоил оксиэтилдиметиламмония хлорид. Более предпочтительные катионные поверхностно-активные вещества представляют собой вещества, выбранные из бегенамидопропил ПГ димония хлорида, дилаурилдиметиламмония хлорида, дистеарилдиметиламмония хлорида, димиристил диметиламмония хлорида, дипальмитил диметиламмония хлорида, дистеарилдиметиламмония хлорида, стеарамидопропил ПГ-димония хлорида фосфата, стеарамидопропил этилдиаммония этосульфата, стеарамидопропилдиметил (миристилацетат) аммония хлорида, стеарамидопропилдиметил цетеарил аммония тизилата, стеарамидопропилдиметиламмония хлорида, стеарамидопропилдиметиламмония лактата и их смесей. Еще больше предпочтительные катионные поверхностно-активные вещества представляет собой вещества, выбранные из бегенамидопропил ПГ димония хлорида, дилаурилдиметиламмония хлорида, дистеарилдиметиламмония хлорида, димиристил диметиламмония хлорида, дипальмитил диметиламмония хлорида и их смесей. Предпочтительная комбинация катионных поверхностно-активных веществ и структурирующего агента представляет собой бегенамидопропил ПГ димония хлорид и/или бегенилспирт, где отношение предпочтительно оптимизировано для поддержания или для усиления физической и химической стабильности, в частности, когда такая комбинация содержит ионные и/или высоко полярные растворители.

[00248] Широкое разнообразие анионных поверхностно-активных веществ также можно применять в настоящей заявке. Неограничивающие примеры анионных поверхностно-активных вещества включают алкоилизетионаты и алкил- и алкилэфирсульфаты. Продукты реакции жирных кислот, эстерифицированных изетианониевой кислотой и нейтрализованных, т.е. алкоилизетионаты, как правило, имеют формулу $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{M}$, где R представляет собой алкил или алкенил, содержащий от примерно 10 до примерно 30 атомов углерода, и M представляет собой водорастворимый катион, такой как аммоний, натрий, калий и триэтаноламин. Например, жирные кислоты происходят из кокосового масла или масла ядра кокосового ореха. Неограничивающие примеры указанных изетионатов включают такие алкоилизетионаты, выбранные из аммония кокоилизетионата, натрия кокоилизетионата, натрия лауроилизетионата, натрия стеароилизетионата и их смесей. Также подходящими являются соли жирных кислот, амиды метилтацридов. Алкил- и алкилэфирсульфаты, как правило, имеют соответствующие формулы ROSO_3M и $\text{RO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x\text{SO}_3\text{M}$, где R представляет собой алкил или алкенил, содержащий от примерно 10 до примерно 30 атомов углерода, x составляет от примерно 1 до примерно 10, и M представляет собой водорастворимый катион, такой как аммоний, алканолламины, такие как триэтаноламин, моновалентные металлы, такие как натрий и калий, и катионы поливалентных металлов, такие как магния и кальция. Предпочтительно R содержит от примерно 8 до примерно 18 атомов углерода, более предпочтительно от примерно 10 до примерно 16 атомов углерода, более предпочтительно от примерно 12 до примерно 14 атомов углерода как в алкил-, так и в алкилэфирсульфатах. Алкилэфирсульфаты, как правило, получают как продукты конденсации этиленоксида и одноатомных спиртов, содержащих от примерно 8 до примерно 24 атомов углерода. Спирты могут быть синтетическими или

могут происходить из жиров, например, кокосового масла, масла ядра кокосового ореха, жира. Лауриловый спирт и спирты с прямой углеводородной цепью, произошедшие из кокосового масла или масла ядра кокосового ореха, являются предпочтительными. Такие спирты подвергаются реакции с этиленоксидом в молярном отношении, составляющем между примерно 0 и примерно 10, предпочтительно от примерно 2 до примерно 5, более предпочтительно примерно 3, и полученная смесь молекулярных частиц, содержащих, например, в среднем 3 моля этиленоксида на моль спирта, является сульфатированной и нейтрализованной. Другой подходящий класс анионных поверхностно-активных веществ представляет собой водорастворимые соли органических соединений, продукты реакций серной кислоты общей формулы R1-SO₃-M, где R1 выбран из группы, включающей насыщенный алифатический углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от примерно 8 до примерно 24, предпочтительно от примерно 10 до примерно 16, атомов углерода; и M представляет собой катион, описанный в настоящей заявке ранее. Другие анионные синтетические поверхностно-активные вещества включают класс, представленный сукцинаматами, олефинсульфонатами, содержащими примерно от 12 примерно до 24 атомов углерода, и бета-алкилоксиалкансульфонатами. Примеры указанных материалов представляют собой лаурилсульфат натрия и лаурилсульфат аммония. Другие анионные поверхностно-активные вещества, подходящие для применения в композициях, представляют собой сукцинаты, примеры которых включают N-октадецилсульфосукцинат динатрия; лаурилсульфосукцинат динатрия; лаурилсульфосукцинат диаммония; N-(1,2-дикарбоксиэтил)-N[-октадецилсульфосукцинат тетранатрия; сложный диамилэфир натрия сульфосукциновой кислоты; сложный дигексилэфир натрия сульфосукциновой кислоты; и сложные диоктиловые эфиры натрия сульфосукциновой кислоты. Другие подходящие анионные поверхностно-активные вещества включают олефинсульфонаты, содержащие примерно от 10 до примерно 24 атомов углерода. Помимо истинных алкенсульфонатов и процента гидроксиалкансульфонатов, олефинсульфонаты могут содержать малое количество других материалов, таких как алкендисульфонаты, в зависимости условий реакции, соотношений реагентов, природы исходных олефинов и примесей в исходном растворе олефинов и побочных реакций в ходе процесса сульфонирования. Другой класс анионных поверхностно-активных веществ, подходящих для использования в композициях, представляет собой класс бета-алкилоксиалкансульфонатов. Другие анионные материалы, применимые в настоящей заявке, представляют собой мыла (т.е. соли щелочного металла, например, соли натрия или калия) жирных кислот, как правило, содержащих от примерно 8 до примерно 24 атомов углерода, предпочтительно от примерно 10 до примерно 20 атомов углерода. Жирные кислоты, используемые в получении мыла, могут быть получены из природных источников, таких как, например, глицериды растительного или животного происхождения (например, пальмового масла, кокосового масла, соевого масла, касторового масла, жира, сала и т.д.) Жирные кислоты также можно получать синтетическим путем.

[00249] Амфотерные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества также применимы согласно настоящему изобретению. Примеры амфотерных и цвиттерионных поверхностно-активных веществ, которые можно применять в композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой такие вещества, которые подробно описаны в качестве производных алифатических вторичных и третичных аминов, в которых алифатический радикал может быть с прямой или разветвленной цепью, и где один из алифатических заместителей содержит от примерно 8 до примерно 22 атомов

углерода (предпочтительно, C8-C18), и один из алифатических заместителей содержит анионную водорастворимую группу, например, карбокси, сульфонат, сульфат, фосфат или фосфонат. Примеры представляют собой алкилиминоацетаты и иминодиалканоаты и аминокананоаты формул $RN[CH_2]_mCO_2M]_2$ и $RNH(CH_2)_mCO_2M$, где m равен 1-4, R представляет собой C8-C22 алкил или алкенил, и M представляет собой H, щелочной металл, щелочноземельный металл, аммоний или алканоламмоний. Предпочтительные амфотерные поверхностно-активные вещества для применения согласно настоящему изобретению включают кокоамфоацетат, кокоамфодиацетат, лауроамфоацетат, лауроамфодиацетат и их смеси. Также включены производные имидазолиния и аммония.

Конкретные примеры подходящих амфотерных поверхностно-активных веществ включают натрия 3-додециламинопропионат, натрия 3-додециламинопропансульфонат, N-алкилтаурины, такие как N-алкилтаурин, полученный в результате реакции додециламина с изетионатом натрия; N-высшие алкилспарагиновые кислоты; и продукты, продаваемые под торговым названием «Miranol». Другие примеры применимых амфотерных соединений включают фосфаты, такие как коамидопропил ПГ-димония хлорид фосфат (коммерчески доступный как Mopquat PTC от компании Mop Corp.). Цвиттерионные поверхностно-активные вещества, подходящие для использования в композициях, хорошо известны в данной области техники и включают такие поверхностно-активные вещества, которые хорошо описаны в качестве производных алифатических соединений четвертичного аммония, фосфония и сульфония, в которых алифатические радикалы могут представлять собой радикалы с прямой или разветвленной цепью, и где один из алифатических заместителей содержит от примерно 8 до примерно 18 атомов углерода, и один из алифатических заместителей содержит анионную группу, такую как карбокси, сульфонат, сульфат, фосфат или фосфонат.

Цвиттерионы, такие как бетаины являются предпочтительными. Примеры бетаинов включают высшие алкилбетаины, такие как кокодиметилкарбоксиметилбетаин, лауридиметилкарбоксиметилбетаин, лауридиметил-альфа-карбоксиэтилбетаин, цетилдиметилкарбоксиметилбетаин, цетилдиметилбетаин (доступный как Lonzaine 16SP от компании Lonza Corp.), лаурил-бис-(2-гидроксиэтил)карбоксиметилбетаин, стеарил-бис-(2-гидроксипропил)карбоксиметилбетаин, олеилдиметил-гамма-карбоксипропилбетаин, лаурил-бис-(2-гидроксипропил)-альфа-карбоксиэтилбетаин, кокодиметилсульфопропилбетаин, стеарилдиметилсульфопропилбетаин, лауридиметилсульфозтилбетаин, лаурил-бис-(2-гидроксиэтил)сульфопропилбетаин и амидобетаины и амидосулфобетаины (где радикал $RCONH(CH_2)_3$ присоединен к атому азота бетаина), олеилбетаин (доступный как амфотерное соединение Velvetex OLB-50 от компании Henkel) и коамидопропилбетаин (доступный как Velvetex BK-35 и BA-35 от компании Henkel). Другие применимые амфотерные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества включают сультаины и гидроксисультаины, такие как коамидопропил гидроксисультаин (доступный как Mirataine CBS от компании Rhone-Poulenc) и алканойлсаркозинаты в соответствии с формулой $RCON(CH_3)CH_2CH_2CO_2M$, где R представляет собой алкил или алкенил, содержащий от примерно 10 до примерно 20 атомов углерода, и M представляет собой водорастворимый катион, такой как катион аммония, натрия, калия и триалканоламина (например, триэтаноламина), предпочтительный пример которого представляет собой натрия лауроил сакрозинат.

Загустители

[00250] Загустители, подходящие для включения в композицию, описанную в настоящей заявке, включают агенты, которые обычно используются в качестве вспомогательного вещества или носителя для местного применения для повышения

вязкости лекарственной формы. Загустители также могут использоваться для улучшения стабильности лекарственной формы и продукта.

[00251] Более конкретно, такие примеры включают, но не ограничиваются указанными, акриламидный сополимер, агарозу, амилопектин, бентонит, альгинат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбомер, карбоксиметилхитин, целлюлозную камедь, декстрин, желатин, гидрогенизированный жир, гидроксилэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, альгинат магния, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, пектин, различные полиэтиленгликоли, полиакриловую кислоту, полиметакриловую кислоту, поливиниловый спирт, различные полипропиленгликоли, сополимеры акрилатов натрия, натрия каррагенан, ксантановую камедь и/или дрожжевой бета-глюкан.

[00252] Более обобщенно, полимеры карбоновых кислот представляют собой применимые загустители. Полимеры карбоновых кислот представляют собой поперечно-сшитые соединения, содержащие один или более мономеров, произошедших из акриловой кислоты, замещенных акриловых кислот и солей и сложных эфиров указанных акриловых кислот и замещенных акриловых кислот, где агент поперечного сшивания содержит две или более углерод-углеродные двойные связи и происходит из многоатомного спирта. Примеры коммерчески доступных полимеров карбоновых кислот, применимых в настоящей заявке, включают карбомеры, которые представляют собой гомополимеры акриловой кислоты, поперечно сшитой с аллилэфирами сахарозы или пентаэритритотола. Карбомеры доступны как Carbopol® серии 900 от компании B.F. Goodrich (например, Carbopol® 954). Кроме того, другие подходящие полимерные агенты на основе карбоновых кислот включают сополимеры C10-30 алкилакрилатов с одним или более мономерами акриловой кислоты, метакриловой кислоты или сложных эфиров одной из ее коротких цепей (т.е. C1-4 спирт), агент поперечного сшивания представляет собой аллиловый эфир сахарозы или пентаэритритотола. Указанные сополимеры известны как кроссполимеры акрилатов / C10-30 алкилакрилата и коммерчески доступны как Carbopol® 1342, Carbopol® 1382, Pemulen TR-1 и Pemulen TR-2 от компании B.F. Goodrich. Примеры предпочтительных загустителей на основе полимеров карбоновых кислот, применимых в настоящей заявке, включают загустители, выбранные из карбомеров, кроссполимеров акрилатов / C10-30 алкилакрилата и их смесей.

[00253] Более того, согласно настоящему изобретению, большое разнообразие полисахаридов можно применять в качестве загустителей. Неограничивающие примеры полисахаридных желатинизирующих агентов включают соединения, выбранные из целлюлозы, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозы, целлюлозы ацетатпропионат карбоксилата, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксиэтилэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилгидроксиэтилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, натрия целлюлозы сульфата и их смесей. Также применимы в настоящей заявке алкил-замещенные целлюлозы. В указанных полимерах гидроксигруппы целлюлозного полимера являются гидроксильными (предпочтительно гидроксэтилированными или гидроксипропилированными) для образования гидроксильной целлюлозы, которую затем дополнительно модифицируют C10-30 алкильной группой с прямой или разветвленной цепью с помощью эфирной связи. Как правило, указанные полимеры представляют собой эфиры C10-30 спиртов с прямой или разветвленной цепью и гидроксильными целлюлозами. Примеры алкильных групп, применимых в настоящей заявке, включают группы, выбранные из стеарила, изостеарила, лаурила, миристила, цетила, изоцетила, кокоила (например, алкильной группы, произошедшей из спиртов кокосового

масла), пальмитила, олеила, линолеила, линоленила, рецинолеила, бегенила и их смеси. Предпочтительным эфиром алкилгидроксиалкилцеллюлозы является материал, называемый в соответствии с Ассоциацией по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам (CTFA) цетилгидроксиэтилцеллюлозой, которая представляет собой эфир цетилового спирта и гидроксиэтилцеллюлозы. Указанный материал продается под торговым названием Natrosol® CS Plus от компании Aqualon Corporation (Уилмингтон, Делавэр). Дополнительные примеры можно найти в книгах The International Cosmetic Ingredient Dictionary и Handbook, the Cosmetic Bench Reference - Directory of Cosmetic Ingredients, предложенных Фармакопеей США (USP) и Национальным формуляром (NF), и других ссылках на косметические и фармацевтические ингредиенты, известные в данной области техники. Другие применимые полисахариды включают склероглюканы, которые представляют собой неразветвленную цепь (1-3) связанных единиц глюкозы (1-6), где связанными являются каждые три единицы глюкозы, коммерчески доступный пример которых представляет собой Clearogel™ CS11 от компании Michel Mercier Products Inc. (Маунтейнсайд, Нью-Джерси).

[00254] Другие загустители и желатинизирующие агенты, применимые в настоящей заявке, включают материалы, которые первично происходят из природных источников. Неограничивающие примеры указанных желатинизирующих агентов, представляющих собой камеди, включают гуммиарабик, агар, альгин, альгиновую кислоту, аммония альгинат, амилопектин, альгинат кальция, кальция каррагенан, карнитин, каррагенан, декстрин, желатин, геллановую камедь, гуаровую камедь, гуаровый гидроксипропилтримония хлорид, гекторит, гиалуроновую кислоту, гидратированный диоксид кремния, гидроксипропилхитозан, гидроксипропиловую камедь, камедь карайи, келп, смолу плодородного дерева, камедь натто, калия альгинат, калия каррагенан, пропиленгликоль альгинат, камедь склероция, натрия карбоксиметилдекстран, декстрансульфат, натрия каррагенан, трагантовую камедь, ксантановую камедь и/или их смеси. Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению также могут необязательно содержать полиакриламидные полимеры, в частности, неионные полиакриламидные полимеры, включая замещенные разветвленные или неразветвленные полимеры. Более предпочтительным из указанных полиакриламидных полимеров является неионный полимер, называемый в соответствии с Ассоциацией по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам (CTFA) полиакриламидом, и изопарафин и лаурет-7, доступный под торговым названием Sepigel 305 от компании Seppic Corporation (Фэрфилд, Нью-Джерси). Другие полиакриламидные полимеры, применимые в настоящей заявке, включают многоблочные сополимеры акриламидов и замещенных акриламидов с акриловыми кислотами и замещенными акриловыми кислотами.

[00255] Предпочтительные композиции согласно настоящему изобретению содержат загуститель, выбранный из полимеров карбоновых кислот, поперечно-сшитых полиакрилатных полимеров, полиакриламидных полимеров и их смесей, более предпочтительно, выбранный из полимеров карбоновых кислот, полиакриламидных полимеров и их смесей.

Усилители проникновения

[00256] Усилители проникновения представляют собой вещества, которые облегчают абсорбцию пенетранта через кожу или слизистые оболочки путем временного снижения непроницаемости кожи или слизистой оболочки соответственно. В идеале указанные материалы должны быть фармакологически инертными, нетоксичными, не вызывать раздражение, не вызывать аллергию, быть совместимыми с октаноилкарнозином, не иметь запаха, вкуса, цвета, являться недорогими и обладать хорошими свойствами

растворимости. Усилитель не должен приводить к значительной потере жидкостей организма, электролитов и других эндогенных материалов, и кожа или слизистая оболочка должна заново приобретать свои барьерные свойства после удаления указанного усилителя в пределах приемлемого периода времени. Ни один отдельный усилитель проникновения не может обладать всеми требуемыми свойствами. Однако многие усилители обладают многими из указанных свойств и были описаны (например, как описано в источнике Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 1131-1140) или исследуются в настоящее время.

Антигистамины

[00257] Антигистамины, также называемые антагонистами гистамина, представляют собой вещества, которые ингибируют действие гистамина путем блокировки его присоединения к гистаминовым рецепторам или путем ингибирования ферментативной активности гистидиндекарбоксилазы, катализирующей превращение гистидина в гистамин и т.п. Примеры антигистаминов представляют собой акривастин, азеластин, бромфенирамин, буклизин, бромдифенгидрамин, карбиноксамин, цетиризин, хлорпромазин, циклизин, хлорфенирамин, хлордифенгидрамин, циметидин, клемастин, ципрогептадин, деслоратадин, дексбром-фенирамин, десхлорфенирамин, дексхлорфенирамин, дименгидринат, диметинден, дифенгидрамин, доксиламин, эбастин, эмбрамин, фамотидин, фексофенадин, лафутидин, левоцетиризин, лоратадин, меклозин, миртазапин, низатидин, олопатадин, орфенадрин, фениндамин, фенирамин, фенилтолоксамин, прометазин, пириламин, кветиапин, ранитидин, роксатидин, рупатадин, трипеленнамин и трипролидин.

[00258] Дополнительные вещества для включения в композиции выбирают в зависимости от ограничений, связанных с октаноилкарнозином (или одним или более его производных) (например, стабильности, солюбилизации и т.д.), если желательны усиленные и/или дополнительные преимущества и свойства композиций (например, противоугревое, противомикробное действие, действие против морщин, свойство осветления кожи, против красноты, антиоксидантные свойства, защитные свойства кожи, солнцезащитные свойства, для роста волос, противовоспалительные, свойства эмоленга, увлажнение, усиление проницаемости кожи и т.д.), и, если применимо, то предполагается использование такой композиции впоследствии.

[00259] Как упомянуто выше, композиции согласно изобретению могут содержать одно или более дополнительных различных веществ, стандартных или не стандартных, которые обеспечивают некоторые преимущества для применения композиции. Более конкретно, комбинация октаноилкарнозина (или одного или более его производных) с выбранными дополнительными веществами может приводить к усиленной эффективности по сравнению с применением октаноилкарнозина (или одного или более его производных) по отдельности. Усиленная эффективность может быть аддитивной (равной сумме эффективностей разных агентов по отдельности) или она может быть синергической (превышать сумму эффективностей разных агентов по отдельности). Безусловно, решение о включении дополнительного ингредиента или вещества и выбор конкретного ингредиента или вещества зависит от конкретного применения композиции и продукта лекарственной формы.

[00260] Например, применение одного или более подходящих веществ против морщин (например, ретиноевой кислоты, ретинола, трансформирующего фактора роста бета-1, выбранных пептидов и т.д.) повышает клиническую эффективность (например, снижает морщины на коже) композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) после местного введения; применение одного или более

подходящих смягчающих средств (например, октилдодеканола и т.д.) повышает клиническую эффективность (например, улучшает кожу наощупь и ощущения кожи) композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) после местного введения; применение одного или более подходящих увлажняющих веществ (например, глицерина, гиалуроновой кислоты и т.д.) повышает клиническую эффективность (например, повышает увлажнение кожи) композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) после местного введения; применение одного или более подходящих усилителей проникновения через кожу (например, пропиленгликоля, бутиленгликоля, этанола, олеиновой кислоты, лауриновой кислоты, пальмитиновой кислоты, изопропилпальмитата, ДМСО, натрия лаурилсульфата, Azonee® и т.д.) с октаноилкарнозином (или одним или более его производными) повышает клиническую эффективность (например, снижает морщины на коже) композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) после местного введения; применение одного или более подходящих противовоспалительных веществ (например, бисаболола, глицирретиновой кислоты, линолевой кислоты, масла семян бурачника, масла зародышей пшеницы и т.д.) повышает клиническую эффективность (например, уменьшает раздражение или покраснение кожи или слизистой оболочки) композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) после местного введения; использование одного или более подходящих местных анестетиков (например, лидокаина, прамоксингидрохлорида и т.д.) повышает клиническую эффективность (например, уменьшает локальную боль) композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) после местного введения; и применение одного или более подходящих местных антигистаминных веществ (например, дифенгидрамина и т.д.) повышает клиническую эффективность (например, снижает местное жжение) композиции, содержащей октаноилкарнозин (или одно или более его производных) после местного введения.

Носители и вспомогательные вещества

[00261] Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать один или более носителей и/или вспомогательных веществ, приемлемых для способа введения (т.е. для местного применения и/или для подкожного введения). Специалисты в данной области техники могут с помощью стандартных методов выбрать подходящий носитель и/или вспомогательное вещество для способа введения. В зависимости от способа применения и введения композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать носитель и/или вспомогательное вещество, приемлемое для инъекции, имплантации или подкожного размещения.

[00262] Носитель и/или вспомогательное вещество может быть представлено в большом количестве разнообразных форм. Неограничивающие примеры подходящих носителей и/или вспомогательных веществ включают простые растворы (на водной или масляной основе), эмульсии, дисперсии, мультифазные системы, полужидкие формы, твердые формы (порошок, бруски, пластины), маски для кожи, повязки, пены и аэрозоли. Например, носители и/или вспомогательные вещества в виде эмульсии могут включать, но не ограничиваются указанными, эмульсии по типу «масло в воде», «силикон в воде», «вода в масле», «вода в силиконе», «вода в масле в воде», «масло в воде в масле» и «масло в воде в силиконе».

[00263] В зависимости от желаемой формы продукта предпочтительные носители и/или вспомогательные вещества могут включать эмульсию, такую как эмульсии по типу «масло в воде» (например, «силикон в воде») и эмульсии по типу «вода в масле», (например, эмульсии «вода в силиконе»). В одном примере эмульсии по типу «масло в

воде» являются особо предпочтительными. Эмульсии согласно настоящему изобретению могут содержать водную фазу и липид или масло. Липиды и масла могут происходить из животных, растений или нефти и могут являться природными или синтетическими (например, сделанными человеком).

5 [00264] Предпочтительные эмульсии также могут содержать увлажняющее вещество, такое как глицерин. Эмульсии могут дополнительно содержать от примерно 0,1% до примерно 25%, более предпочтительно от примерно 0,2% до примерно 10% по массе композиции эмульгирующего агента (эмульгатора). Эмульгирующие агенты могут быть неионными, анионными или катионными. Подходящие эмульгаторы описаны,
10 например в источнике McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pages 317-324 (1986).

[00265] Подходящие эмульсии могут иметь широкий диапазон вязкости в зависимости от желаемой формы продукта. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть в виде текучих жидкостей, полужидкостей и высоковязких систем (например,
15 твердых веществ) при условиях окружающей среды.

[00266] Любая из композиций может содержать водный носитель и/или вспомогательное вещество, которое, как правило, присутствует в количестве, составляющем от примерно 20% до примерно 99%, предпочтительно от примерно 60% до примерно 90%. Водный носитель и/или вспомогательное вещество может содержать
20 воду или поддающуюся смешению смесь воды и органического растворителя (например, спиртов, включая, но не ограничиваясь указанными, этанол, глицерин, пропиленгликоль, бутиленгликоль, другие гликоли и т.д.), но предпочтительно содержит воду со значительно более низким содержанием или без содержания органического растворителя, за исключением органических растворителей, которые случайно включены
25 другим образом в композицию в качестве минорных ингредиентов других существенных или необязательных компонентов.

[00267] Композиции согласно настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь указанными, растворы, лосьоны, сыворотки и крема, могут содержать приемлемое смягчающее средство. Такие композиции предпочтительно содержат от примерно 1% до примерно 80% смягчающего средства. При использовании в настоящей заявке,
30 «смягчающее средство» относится к материалу, применимому для предотвращения или купирования сухости, а также для защиты кожи. Известно большое разнообразие подходящих смягчающих средств, которые можно использовать в настоящей заявке. Помимо примеров смягчающих средств, предложенных выше, многие другие примеры
35 материалов, подходящих для использования в качестве смягчающего средства описаны в источнике Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972). Предпочтительное смягчающее средство представляет собой глицерин. Глицерин предпочтительно используют в количестве, составляющем от или примерно 0,001% до или примерно 80%, более предпочтительно от или примерно 0,01% до или примерно
40 25%, еще более предпочтительно от или примерно 0,1% до или примерно 10% и более предпочтительно от или примерно 2% до или примерно 5%.

[00268] Лосьоны, сыворотки и крема согласно настоящему изобретению в целом содержат носитель и/или вспомогательное вещество и одно или более смягчающих средств. Лосьоны и крема, как правило, содержат от примерно 1% до примерно 50%,
45 предпочтительно от примерно 1% до примерно 20% смягчающих веществ; от примерно 50% до примерно 90%, предпочтительно от примерно 60% до примерно 80% воды и необязательно дополнительные вещества в количестве, достаточном для обеспечения дополнительных преимуществ. Крема в целом более густые по сравнению с лосьонами

и сыворотками из-за более высокого содержания эмоленгов, более высокого содержания загустителей и/или различий в эмульгирующей системе.

[00269] Мази согласно настоящему изобретению могут содержать простую основу животных или растительных масел или полужидкие углеводороды, такие как вазелин; 5 бсорбирующие мазевые основы, которые абсорбируют воду с образованием эмульсии; или водорастворимые носители, например, водорастворимые носители для раствора. Мази могут дополнительно содержать загуститель, такой как загустители, описанные выше и описанные в источнике Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 72-73 (1972)), и/или смягчающее средство. Например, мазь может содержать 10 от примерно 2% до примерно 10% смягчающего средства; от примерно 0,1% до примерно 2% загустителя, а также одно или более дополнительное вещество (веществ) в количестве, достаточном для обеспечения дополнительных преимуществ.

[00270] Композиции согласно указанному изобретению, применимые для очищения («очищающие средства») могут быть получены с подходящим носителем, например, 15 как описано выше, и предпочтительно содержат от примерно 1% до примерно 30%, более предпочтительно от примерно 5% до примерно 10% приемлемого поверхностно-активного вещества. Поверхностно-активное вещество подходящим образом выбрано из анионных, неионных, цвиттерионных, амфотерных и амфолитических поверхностно-активных веществ, а также смесей указанных поверхностно-активных веществ. Такие 20 поверхностно-активные вещества хорошо известны специалистам в области детергентов. Примеры большого разнообразия поверхностно-активных веществ, применимых в настоящей заявке, описаны выше и в источнике McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986), опубликованном Allured Publishing Corporation. Очищающие композиции могут необязательно содержать другие материалы, которые обычно 25 используются в очищающих композициях, в установленном в данной области техники количестве.

[00271] При использовании в настоящей заявке термин «основа» относится к жидким, полужидким, полутвердым или твердым косметическим средствам для кожи, которые включают, но не ограничиваются указанными, лосьоны, крема, гели, пасты, бруски и 30 т.д. Как правило, основа используется на большой площади поверхности кожи, например, на лице, для обеспечения особого внешнего вида. Основы, как правило, используются для обеспечения адгезивной основы для красящих косметических продуктов, таких как помада, румяна, пудра и т.д. и направлены на то, чтобы скрывать несовершенства кожи и придавать коже внешний гладкий ровный вид. Основы согласно 35 настоящему изобретению включают дерматологически приемлемый носитель и могут включать стандартные ингредиенты, такие как масла, красители, пигменты, смягчающие средства, ароматизаторы, воска, стабилизаторы и т.д.

[00272] Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать жидкость, которая приемлема для инъекции в и/или под кожу, если композицию 40 предполагается вводить. Можно применять любую подходящую приемлемую жидкость, известную в данной области техники или из других источников.

Получение композиции

[00273] Композиции согласно настоящему изобретению в целом получают с помощью стандартных способов, таких как способы, известные в области получения композиций, 45 подходящих для местного применения. Такие способы, как правило, можно осуществлять в один или более этапов с нагреванием или без нагревания, с охлаждением или без охлаждения и т.д.

[00274] Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению также могут

быть получены с помощью стандартных способов, таких как способы, известные в области получения композиций, подходящих для инъекций.

[00275] При использовании в настоящей заявке «лекарственная форма» представляет собой смесь, полученную в соответствии с конкретным способом.

5 [00276] Физическая форма композиций согласно изобретению не важна. Они могут быть представлены в любой галеновой форме, такой как аэрозоли, крема, лосьоны, молочко или крема, мази, гели, эмульсии, дисперсии, растворы, суспензии, очищающие средства, основы, безводные препараты (помады, в частности бальзам для губ, масла для тела и ванны), гели для душа и ванны, шампуни и лосьоны для лечения кожи головы, 10 крема или лосьон для ухода за кожей или волосами, гель или раствор для ухода за кожей и волосами, крема или лосьон для ухода за половыми органами (например, для вульвы, влагалища, полового члена, мошонки), гель или раствор для ухода за половыми органами, лосьоны или крема для снятия макияжа, солнцезащитные лосьоны, молочко, лосьоны для искусственного загара; крем до бритья, для бритья или крем после бритья, 15 пены, гели или лосьоны; макияж, губные помады, тушь или лак для ногтей; ароматы для кожи, сыворотки; адгезивные или абсорбирующие материалы, маски для кожи; повязки; гидратирующие пластыри, трансдермальные пластыри, ионофоретические пластыри, микроигльчатые пластыри; порошки; смягчающий лосьон, спреи, масла для тела и ванны, красящая основа, помада, коллоид, компактная или твердая суспензия, 20 карандаш, распыляемая или наносимая кистью лекарственная форма, румяна, помада, подводка для глаз, карандаш для губ, блеск для губ, пудра для лица или тела, мусс или гель для стайлинга, кондиционер для ногтей, бальзамы для губ, кондиционирующие кожу вещества, аноректальные крема, гигиенические крема, увлажнители, спреи для волос, кондиционеры для волос, мыла, скраб для тела, вяжущие вещества, депиляторы 25 и растворы для перманентной завивки, лекарственные формы против перхоти, лекарственные формы против потери волос, лекарственные формы против пота и антиперспирантные лекарственные формы, спреи для носа и т.д.

[00277] Указанные композиции также могут быть представлены в форме губных помад для нанесения цвета или для защиты губ от потрескивания или продуктов для 30 макияжа для глаз или оттенков и оттеночных основ для лица. Композиции в соответствии с изобретением включают косметические продукты, продукты для личной гигиены, продукты для женской гигиены, продукты для мужской гигиены, продукты гигиены и дерматологические или фармацевтические препараты.

[00278] Композиции согласно настоящему изобретению также могут наноситься на 35 кожу животного при наличии ран или дефектов или расстройств кожи животного, нарушающих внеклеточный матрикс.

[00279] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде раствора, дисперсии, эмульсии, пасты или порошка, по отдельности или в виде готовой смеси или в носителях по отдельности или в виде готовой смеси в носителях, таких как 40 макро-, микро- или нанокапсулы, макро-, микро- или наносферы, липосомы, олеосомы, кубосомы; макро-, микро- или наночастицы; или макро-, микро или наногубки; или макро-, микро- и нанокапсулы; или макро-, микро- или наносферы; микро- или нано-эмульсии; или могут быть абсорбированы на кончиках игл или абсорбированы на микроиглы или на микроигльчатую матрицу или абсорбированы на органические 45 полимерные порошки, тальки, бентониты или другие неорганические или органические подложки.

[00280] Более того, композиции согласно настоящему изобретению можно применять абсолютно в любой форме, в форме, связанной или включенной или абсорбированной

в или на макро-, микро- и наночастицах; или макро-, микро или наногубках; или макро-, микро- и нанокапсулах; или макро-, микро- или наносферах; или абсорбированной (например, путем покрытия) на микроигльчатых пластырях или матрицах (таких как описанные в источнике Ameri M. et al., Pharm Res 2010, 27: 303-313); в форме для

5 обработки ткани, природных или синтетических волокон, шерсти и любых материалов, которые можно применять для одежды или нижнего белья днем или ночью, носовых платков или белья, предполагающих контактирование с кожей для проявления эффекта в результате указанного контакта кожи с тканью и обеспечения непрерывной местной доставки.

10 [00281] Композиции согласно настоящему изобретению также можно получать или использовать в виде устройства (например, медицинского устройства, комбинации лекарственного средства и медицинского устройства). Предпочтительные устройства включают, но не ограничиваются указанными, устройства для преодоления биологических барьеров, такие как ультразвуковые устройства (т.е. устройства для

15 сонофореза, сонопорации, акустической деструкции), электрические устройства (для ионтофореза, электропорации), устройства высокого давления (т.е. для инъекции жидкости, инъекции порошка), микроиглы (т.е. твердые, пустые, деградируемые, покрытые оболочкой), термические и оптические устройства (т.е. световые, инфракрасные, лазерные, радиочастотные), другие физические устройства для снижения

20 барьерной функции кожи (т.е. плазменные устройства, микродермабразические, дермабразические, отсасывающие устройства, макроигльчатые устройства и т.д.), устройства для снижения барьерной функции кожи химическими способами (т.е. химические отшелушивающие устройства, разъедающие кожу (например, с использованием NaOH) устройства) и/или любую комбинацию или комбинации

25 указанных устройств. Некоторые примеры способов и устройств для преодоления биологических барьеров были описаны в источнике Advanced Drug Delivery Reviews 2013, 65, 100-103 (включенном в настоящую заявку посредством ссылки).

[00282] Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению можно применять в любой форме, предполагающей помещение в ткань кожи или слизистой оболочки

30 или под ткани кожи или слизистой оболочки (например, путем инъекции, имплантации или подкожного размещения).

Способы лечения

[00283] Настоящее изобретение относится к композициям для их применения в качестве косметического продукта, продукта личной гигиены или медицинского

35 продукта.

[00284] Композицию в соответствии с изобретением можно наносить местно на любые области лица, шеи, линии шеи, зоны декольте, кожи головы, рук, ладоней, кистей рук, ног, стоп, подошв, груди, молочной железы, спины, живота, ягодиц, вульвы или

40 полового члена и мошонки, ануса и/или любой другой участок кожи тела человека.

[00285] Композицию в соответствии с изобретением также можно наносить локально или местно на любые области глаз, рта, носа; сосков, вульвы, влагалища и отверстия влагалища; или полового члена и мошонки, прямой кишки и/или любые другие участки слизистой оболочки тела человека.

[00286] Более того, композицию в соответствии с изобретением также можно наносить

45 локально или местно на другие поверхности тела человека, включая волосы и ногти или любую рану, рубец или участки поверхности кожи и слизистой оболочки, пораженные атрофией или другими состояниями, расстройствами и заболеваниями, связанными с изменениями компонентов внеклеточного матрикса.

[00287] Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению также можно наносить путем инъекции, имплантации или подкожного размещения.

[00288] Например, композиции, описанные в настоящей заявке, можно наносить с помощью шприца, микроканюли, пластыря, пластыря для ионофореза, микроигл и/или микроигльной матрицы или пластыря. Кроме того, композицию также можно наносить вместе с применением (т.е. до, после или одновременно) других устройств для кожи, изменяющих характеристики проницаемости кожи, такими как, например, лазерные, световые, инфракрасные, радиочастотные, ультразвуковые устройства, устройства для электропорации, сонофореза, термические, плазменные устройства и/или устройства высокого давления и/или любой их комбинации (комбинаций), включая комбинированные устройства. Также можно использовать любые другие обычно используемые способы введения.

[00289] Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению также можно применять у животных.

[00290] В одном примере настоящее изобретение относится к способам косметического лечения для улучшения общего состояния кожи, включая местное применение эффективного количества композиции, как определено выше, на коже. Более конкретно, указанные способы можно применять для предотвращения и/или лечения признаков естественного и вызванного внешними факторами старения кожи; для предотвращения и/или лечения обвисания кожи и/или улучшения тона и/или прочности и/или эластичности кожи; для предотвращения и/или лечения атрофии кожи и/или улучшения плотности дермы и эпидермиса; для придания или возвращения объема дерме и эпидермису; для предотвращения и/или лечения обезвоживания кожи; для предотвращения и/или лечения неровности кожи; для предотвращения и/или лечения целлюлита, для предотвращения и/или лечения растяжек, для снижения разрастания и/или предотвращения развития жировой ткани в гиподерме; для осветления и/или отбеливания кожи; для предотвращения и/или лечения гликирования молекул в коже и/или для предотвращения и/или лечения обезвоживания кожи из-за окисления.

[00291] Настоящее изобретение также обеспечивает способы для улучшения общего состояния атрофической ткани, включающие местное применение эффективного количества композиции, описанной выше, на ткани. Более конкретно, такие способы можно применять для восстановления поврежденной кожи; для восстановления кожи после косметологических и дерматологических процедур; для предотвращения и/или лечения атрофии женских половых органов, для предотвращения и/или лечения вульвовагинальной атрофии; для предотвращения и/или лечения состояний и расстройств кожи, связанных с менопаузой; для предотвращения и/или лечения состояний и расстройств кожи, связанных со сниженным уровнем эстрогенов у женщин; для предотвращения и/или лечения вульводиинии; для предотвращения и/или лечения вульварного склерозирующего лишая; для предотвращения и/или лечения вульварного дерматоза; для предотвращения и/или лечения признаков естественного и вызванного внешними факторами старения женских половых органов; и/или для предотвращения и/или лечения признаков естественного и вызванного внешними факторами старения мужских половых органов.

[00292] Некоторые преимущества (например, увлажнение, разглаживание, успокаивание, подтяжку, ощущение гладкости и т.д.) можно заметить в пределах от нескольких часов до нескольких дней после местного нанесения композиции согласно настоящему изобретению на пораженную кожу или ткань человека (например, вульву и/или влагалище). Однако в целом преимущества (например, антивозрастное действие,

снижение морщин, осветление кожи, действие против покраснений, улучшение атрофического состояния, заживление ран и т.д.) можно заметить по меньшей мере через 30 дней. Таким образом, композицию следует наносить на пораженную кожу или ткань человека по меньшей мере от одного до двух раз в день.

5 [00293] Эффективную дозу (например, терапевтически, косметически, фармацевтически и/или клинически эффективную дозу) любой из композиций согласно настоящему изобретению можно определить с помощью стандартных способов, известных в данной области техники.

Наборы и формы дозирования

10 [00294] В соответствии с изобретением могут быть предложены продукты или устройства с несколькими компартментами или наборы (содержащие один или более контейнеров) для применения композиции согласно изобретению. В качестве неограничивающего примера, первый компартмент или контейнер, содержит композицию, содержащую октаноилкарнозин, выбранные трипептиды и/или
15 тетрапептиды (или одно или более их производных), и один или более дополнительных веществ (например, один или более биологически активных ингредиентов и/или один или более неактивных ингредиентов, таких как вспомогательное вещество и/или носитель) во втором компартменте или контейнере, где композиция, содержащаяся в указанных первом и втором компартментах в указанном случае считается
20 комбинированной композицией для одновременного, отдельного или поэтапного применения во времени, в частности в любом из способов лечения, определенных выше. Альтернативно, наборы в соответствии с изобретением могут содержать компоненты композиций в отдельных компартментах или контейнерах, или конкретные компоненты могут быть в одних и тех же компартментах или контейнерах, тогда как другие могут
25 находиться в отдельных компартментах или контейнерах. Такие наборы также предпочтительно включают инструкции по применению.

[00295] Любая из композиций, описанных в настоящей заявке, может выпускаться в форме единицы дозирования для легкости введения и постоянства дозы. Форма единицы дозирования при использовании в настоящей заявке относится к физически
30 дискретным единицам, подходящим в качестве унитарных доз для субъектов, представляющих собой млекопитающих, которых предполагается лечить; каждая единица содержит заранее определенное количество октаноилкарнозина (и одного или более дополнительных активных ингредиентов), рассчитанное для получения желаемого косметического, гигиенического личной гигиены или терапевтического эффекта в связи
35 с требуемыми косметическими и/или фармацевтическим носителем (носителями). Характеристики формы единицы дозирования согласно изобретению определяются и непосредственно зависят от (а) уникальных характеристик композиций и поддержания конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который предполагается достигнуть, и (b) ограничений, характерных для области получения
40 октаноилкарнозина (и одного или более дополнительных активных ингредиентов) для лечения индивидов.

[00296] Форма единицы дозирования представляет собой любую из множества форм, включая, например, но не ограничиваясь указанными, раствор, любую полужидкую форму, капсулу, пакет, таблетку, одно нажатие на аэрозольный баллон или ампулу.
45 Количество активного ингредиента (ингредиентов) в единице дозирования композиции представляет собой эффективное количество и варьируется в соответствии с конкретным используемым способом лечения.

[00297] Специалисту в данной области техник ясно, что иногда необходимы

стандартные изменения дозы в зависимости от возраста и состояния пациента. Доза также зависит от способа введения.

ПРИМЕРЫ

[00298] Далее описаны примеры способов химического синтеза октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG, а также подходящих композиций и их получение согласно настоящему изобретению. Указанные композиции и способы их получения приведены в качестве примера и не ограничивают объем настоящего изобретения.

[00299] Примеры, изложенные в настоящей заявке, иллюстрируют различные аспекты осуществления изобретения и никоим образом не ограничивают изобретение. Если иное специально не указано, необходимо понимать, что концентрации ингредиентов в композициях согласно изобретению приведены в массовых процентах (масс. %) от общей массы композиции. Все измерения осуществляли при температуре 25°C, если иное специально не указано.

[00300] Следующие примеры описывают и демонстрируют различные аспекты в пределах объема настоящего изобретения. Примеры приведены исключительно в целях иллюстрации и не ограничивают указанное изобретение. Кроме того, некоторые композиции и способы их применения для местного введения описаны в целях иллюстрации.

Пример 1: Пример синтеза пептида октаноилкарнозина

[00301] Дипептид октаноилкарнозина может быть получен в соответствии со стандартными способами в области пептидной химии с использованием твердофазного синтеза или жидкофазного синтеза. Например, один способ синтеза и очистки октаноилкарнозина (октаноил-бета-Ala-His-OH) в форме его ацетата с помощью твердофазного синтеза показан на Фиг. 1.

[00302] Синтезированный октаноилкарнозин можно очищать с использованием стандартных способов (например, кристаллизации (как показано в указанном примере), тонкослойной хроматографии, колоночной хроматографии, препаративной ВЭЖХ, жидкость-жидкостной экстракции и т.д.). Его можно опознать с помощью ИЭР-МС и его чистоту можно определить с помощью ВЭЖХ. Другие аналитические способы для пептидов или липоаминопептидов, известные в данной области техники, также можно использовать для опознавания и определения чистоты.

Пример 2: Пример синтеза пальмитоил-GHK

[00303] Трипептид пальмитоил-GHK может быть получен в соответствии со стандартными способами в области пептидной химии с использованием твердофазного синтеза или жидко-фазного синтеза. Например, один способ синтеза и очистки пальмитоил-GHK (пальмитоил-Gly-His-Lys-OH) в форме его ацетата путем твердофазного синтеза показан на Фигуре 2.

[00304] Синтезированный пальмитоил-GHK можно очистить с использованием стандартных способов (например, кристаллизации (как показано в указанном примере), тонкослойной хроматографии, колоночной хроматографии, препаративной ВЭЖХ, жидкость-жидкостной экстракция и т.д.). Его можно опознать с помощью ИЭР-МС и его чистоту можно определить с помощью ВЭЖХ. Другие аналитические способы для пептидов или липоаминопептидов, известные в данной области техники, также можно использовать для опознавания и определения чистоты.

Пример 3: Пример синтеза пептида GEKG

[00305] Пептид GEKG (NH₂-Gly-Glu-Lys-Gly-OH) (SEQ ID NO:1) может быть получен в соответствии со стандартными способами в области пептидной химии с использованием твердофазного синтеза или жидкофазного синтеза, известного в данной

области техники (см., например, Merrifield, J. AM. CHEM. SOC. 85:2149-54 (1963), включенный в настоящую заявку посредством ссылки).

[00306] Синтезированный GEKG может быть очищен с использованием стандартных способов (например, кристаллизации (как показано в указанном примере), тонкослойной хроматографии, колоночной хроматографии, препаративной ВЭЖХ, жидкость-жидкостной экстракции и т.д.). Его можно опознать с помощью ИЭР-МС и его чистоту можно определить с помощью ВЭЖХ. Другие аналитические способы для пептидов или липоаминопептидов, известные в данной области техники также можно использовать для опознавания и определения чистоты.

Пример 4: Получение композиций

[00307] В указанном примере показано получение ряда композиций, подходящих для местного применения в соответствии с настоящим изобретением. Указанные композиции могут содержать октаноилкарнозин (или один или более его производных) отдельно в носителе, приемлемом для местного применения; комбинацию октаноилкарнозина и GEKG (или одного или более его производных); комбинацию октаноилкарнозина и пальмитоил-GHK (или одного или более его производных); и/или комбинацию октаноилкарнозина, GEKG и пальмитоил-GHK (или одного или более его производных). Кроме того, любая из композиций также может содержать одно или более дополнительных веществ и/или один или более приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ, подходящих для местного применения.

[00308] Пептиды октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK, GEKG (а также их производные) можно синтезировать в соответствии со способами, описанными в Примерах 1, 2 и 3, соответственно. Альтернативно, они могут быть получены с помощью различных процессов синтеза и очистки, известных в данной области техники.

Октаноилкарнозин, пальмитоил-GHK, GEKG (или их производные) также могут быть получены от любого изготовителя или производителя пептида; либо в твердой форме (т.е. в виде соли с высокой степенью чистоты; например, более 75%, предпочтительно более 90% и более предпочтительно более 95%) или в уже солюбилизированном виде в простом и приемлемом растворителе, вспомогательном веществе и/или носителе, подходящем для местного применения (например, воде, глицерине, пропиленгликоле, бутиленгликоле, гексиленгликоле, низкомолекулярном ПЭГ, таком как ПЭГ-400 и/или любой их смеси; в присутствии или в отсутствие подходящих поверхностно-активных веществ, помогающих солюбилизировать и стабилизировать пептиды; и/или в присутствии или в отсутствие противомикробных консервантов; и/или в присутствии или в отсутствие химических стабилизаторов, включая антиоксиданты или хелаторы железа).

[00309] Предпочтительно октаноилкарнозин (или одно или более его производных) присутствует в композициях в количестве между 0,0001% и 10% от общей массы композиции, более предпочтительно между 0,001% и 5% и еще более предпочтительно между 0,005% и 1%, в зависимости от способа применения композиции и степени искомого активного эффекта. Таким образом, одна из предпочтительных композиций содержит октаноилкарнозин (или одно или более его производных) в количестве между 0,005% и 1% в носителе, приемлемом для местного применения.

[00310] Композиции в соответствии с изобретением могут быть получены путем добавления октаноилкарнозина (или одного или более его производных) в его твердой форме или солюбилизированной в подходящем растворителе форме, вспомогательного вещества или носителя, подходящего для местного применения, на любой стадии процесса получения композиции. Как правило, однако октаноилкарнозин (или одно

или более его производных) добавляют как часть водной фазы во время процесса получения композиции. Например, в случае композиций по типу «масло в воде», гидрогелей и водных систем, октаноилкарнозин (или одно или более его производных) можно добавлять в качестве последнего этапа путем добавления к предварительно

5 приотготовленному объему композиции путем смешивания или гомогенизирования (например, с использованием миксера или гомогенизатора) октаноилкарнозина (или одного или более его производных), который был заранее солюбилизирован или включен в растворитель, вспомогательное вещество и/или систему носителя, при пониженной температуре (например, как правило, ниже 60°C; и в идеале между примерно 20° и 40°C).

10 [00311] Например, система растворителя, вспомогательного вещества и/или носителя, подходящая для местного применения и способная солюбилизировать или включать октаноилкарнозин (или одно или более его производных), может содержать один или более из следующих ингредиентов: вода, глицерин, пропиленгликоль, пропандиол, бутиленгликоль, гексиленгликоль, низкомолекулярные ПЭГ, такие как ПЭГ-400,

15 циклодекстрины, этанол и/или любые их смеси. Кроме того, указанная система растворителя или носителя может дополнительно содержать подходящие поверхностно-активные вещества (например, Tween 20, Tween 80 и т.д.) для облегчения солибилизирования и стабилизации пептидов и/или противомикробных консервантов для содействия предотвращению роста микробов и заражения и/или антиоксидантов

20 или хелаторов железа (например, ЭДТА и т.д.) в качестве химических стабилизаторов. Вода, глицерин, пропиленгликоль, пропандиол, бутиленгликоль, циклодекстрины и/или любые их смеси являются предпочтительными ингредиентами.

[00312] В большинстве примеров дополнительные ингредиенты включает косметически, дерматологически или фармацевтически приемлемый носитель отдельно

25 или в комбинации с другими дополнительными ингредиентами. Количество дополнительных ингредиентов может варьировать от примерно 90% до примерно 99,9999%, предпочтительно от примерно 95% до примерно 99,999%, более предпочтительно от примерно 99% до примерно 99,999%, композиции. Таким образом, процентное содержание дополнительных ингредиентов в композициях согласно

30 изобретению зависит от процентного содержания октаноилкарнозина, пальмитоил ГНК и/или GEKG, присутствующих в данной композиции (т.е. дополнительные ингредиенты создают баланс композиции). Если используются носители (единственный носитель, такой как вода, или сложные ко-растворители), они создают общий баланс композиций.

35 [00313] При получении композиций, в которых пептид октаноилкарнозин (или одного или более его производных) комбинируют с другими пептидами, включая, но не ограничиваясь указанными, пептид пальмитоил-ГНК (или одно или более его производных) и/или пептид GEKG (или одно или более его производных), указанные пептиды можно добавлять либо в твердой форме, либо солюбилизированными в

40 подходящем растворителе, вспомогательном веществе и/или носителе для местного применения, на любой стадии процесса получения композиции. Часто пептиды можно добавлять как часть водной фазы во время процесса получения композиции. Например, в случае композиций по типу «масло в воде», гидрогелей и водных систем пептиды можно добавлять на последнем этапе к предварительно полученному объему

45 композиции путем примешивания указанных пептидов, которые были предварительно включены в растворитель, вспомогательное вещество и/или носитель для местного применения, к объему композиции при пониженной температуре (например, как правило, ниже 60°C; и в идеале между примерно 20°C и 40°C). Например, растворитель,

вспомогательное вещество и/или носитель, подходящий для включения пептидов в композицию, может содержать один или более из следующих ингредиентов: вода, глицерин, пропиленгликоль, пропандиол, бутиленгликоль, гексиленгликоль, низкомолекулярные ПЭГ, такие как ПЭГ-400, циклодекстрины, этанол и/или любое их смеси. Кроме того, указанный растворитель, вспомогательное вещество и/или носитель может дополнительно содержать подходящие поверхностно-активные вещества (например, Tween 20, Tween 80 и т.д.) для содействия солюбилизации и стабилизации пептидов и/или противомикробных консервантов для помощи в предотвращении роста микроорганизмов и заражения и/или антиоксидантов или хелаторов железа (например, ЭДТА и т.д.) в качестве химических стабилизаторов. Вода, глицерин, пропиленгликоль, пропандиол, бутиленгликоль, циклодекстрины и/или любые их смеси представляют собой предпочтительные ингредиенты.

[00314] Однако при получении композиции, содержащей комбинацию пептидов, которые не растворимы или слабо растворимы в воде, или в случае, если пептиды не могут быть солюбилизированы, как описано выше, с помощью подходящих растворителей, вспомогательных веществ и/или носителей, известных специалисту в данной области техники, указанные пептиды можно добавлять как часть масляной фазы во время процесса получения композиции. Таким образом, пептиды можно либо добавлять в масляную фазу в их твердой форме, либо солюбилизировать в подходящей системе растворителя или носителя (например, в маслах), подходящей для местного применения и способной солюбилизировать или включать указанные пептиды.

[00315] Альтернативно, октаноилкарнозин (или одно или более его производных) можно добавлять не в конце процесса получения композиции по типу «масло в воде», например, а на более раннем этапе процесса. Таким образом, октаноилкарнозин (или одно или более его производных) можно добавлять при получении водной фазы композиции; либо в его твердой форме, либо солюбилизированной в подходящей системе растворителя или носителя для октаноилкарнозина (или одного или более его производных).

[00316] При комбинировании октаноилкарнозина (или одного или более его производных) с пальмитоил-GHK (или одним или более его производными) и GEKG (или одним или более его производными) оптимальное массовое отношение октаноилкарнозина (или одного или более его производных) к пальмитоил-GHK (или одному или более его производным) и к GEKG (или одному или более его производным) составляет 4 части октаноилкарнозина (или одного или более его производных): 1 часть пальмитоил-GHK (или одного или более его производных): 5 частей GEKG (или одного или более его производных) (части относятся к частям по массе), как было обнаружено в ходе исследований *in vitro* образования гиалуроновой кислоты (см. Пример 5, ниже). Таким образом, одна из предпочтительных композиций содержит октаноилкарнозин (или одно или более его производных), пальмитоил-GHK (или одно или более его производных) и GEKG (или одно или более его производных) в массовом отношении 4:1:5; при этом октаноилкарнозин (или одно или более его производных) присутствует в композициях в количестве между 0,001% и 1% в носителе или вспомогательном веществе, приемлемом для местного применения.

[00317] Далее показаны подходящие композиции для местного применения в соответствии с настоящим изобретением, содержащие либо 0,01%, 0,013%, 0,02%, либо 0,1% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоила-GHK и GEKG (или одного или более его производных) в массовом отношении 4:1:5.

[00318] Более того, далее показаны также подходящие композиции для местного

применения в соответствии с настоящим изобретением, содержащие 0,01%, 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1% или 5% октаноилкарнозина (или одного или более его производных).

[00319] В настоящей заявке предложена информация о получении таких примеров композиций. Однако специалисту в данной области техники ясно, что любые другие
5 подходящие способы также можно использовать для получения композиций в соответствии с настоящим изобретением.

[00320] Композиции, полученные, как описано далее, исследовали на предмет физико-химической стабильности (включая, но не ограничиваясь указанными, изменения цвета, запаха, вязкости, pH и/или внешнего вида) при ускоренных условиях (40°C-50°C) в
10 течение до трех-шести месяцев. Во время указанного периода композиции были стабильными; что означает, что цвет, запах, вязкость, pH и внешний вид не менялся или менялся только в ограниченной и приемлемой степени ($\pm 10\%$ от исходного уровня). Если указано, дополнительно осуществляли исследование химической стабильности активных лекарственных агентов в композициях (например, активных агентов ОТС
15 лекарственного средства, таких как солнцезащитные активные агенты, гидрохинон, ретиноевая кислота, лекарственные активные агенты против акне, лекарственные активные агенты против купероза и т.д.) с помощью приемлемых аналитических способов (например, с помощью ВЭЖХ и т.д.).

[00321] Переносимость при местном применении (потенциальная возможность
20 раздражения и аллергического контактного дерматита) предложенных в настоящей заявке композиций определяли с помощью кожных аллергических проб на спине человека с сенсибилизацией (многократных кожных аллергических проб), а также проб во время использования нескольких композиций. Указанные исследования выявили, что указанные композиции имеют приемлемую переносимость при местном применении.
25 Это означает, что в композициях, предназначенных для косметологических продуктов, продуктов для женской гигиены, продуктов личного ухода или гигиены, не используются контактные раздражители и контактные аллергены. Композиции, предназначенные для фармацевтического применения (т.е. медикаментов) имели пренебрежительно малую или незначительную потенциальную способность вызывать раздражение и аллергический
30 контактный дерматит у человека. Соответственно, такие композиции подходят для местного применения, так как было показано, что они являются стабильными и имеют приемлемую переносимость при местном применении.

[00322] Композиции могут быть помещены в подходящие упаковки (контейнеры), такие как, например, тюбики, насосы, вакуумные насосы, банки, бутылки, карандаши,
35 аэрозольные контейнеры или другие контейнеры в зависимости от способа применения и введения. Для серийного производства композиции в целом получают в таких контейнерах.

Композиция А1: Пример сыворотки, содержащей 0,1% октаноилкарнозина

[00323] Сыворотка, содержащая 0,1% октаноилкарнозина с высоким содержанием
40 гиалуроновой кислоты, была получена, как описано выше, и содержала следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, натрия гиалуронат, лимонная кислота, феноксиэтанол, метилпарабен натрия, бутилпарабен натрия, пропилпарабен натрия и хлорид натрия.

Композиция А2: Пример сыворотки, содержащей 0,25% октаноилкарнозина

[00324] Сыворотку, содержащую 0,25% октаноилкарнозина, содержащую высокий
45 уровень гиалуроновой кислоты, была получена, как описано выше, и содержала следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, натрия гиалуронат, лимонная кислота, феноксиэтанол, метилпарабен натрия, бутилпарабен

натрия, пропилпарабен натрия и хлорид натрия.

Композиция А3: Пример сыворотки, содержащей 0,5% октаноилкарнозина

[00325] Сыворотка, содержащая 0,5% октаноилкарнозина с высоким содержанием гиалуроновой кислоты, была получена, как описано выше, и содержала следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, натрия гиалуронат, лимонная кислота, феноксиэтанол, метилпарабен натрия, бутилпарабен натрия, пропилпарабен натрия и хлорид натрия.

Композиция А4: Пример сыворотки, содержащей 1% октаноилкарнозина

[00326] Сыворотка, содержащая 1% октаноилкарнозина с высоким содержанием гиалуроновой кислоты, была получена, как описано выше, и содержала следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, натрия гиалуронат, лимонная кислота, феноксиэтанол, метилпарабен натрия, бутилпарабен натрия, пропилпарабен натрия и хлорид натрия.

Композиция А5: Пример сыворотки, содержащей 5% октаноилкарнозина

[00327] Сыворотка, содержащая 5% октаноилкарнозина с высоким содержанием гиалуроновой кислоты, была получена, как описано выше, и содержала следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, натрия гиалуронат, лимонная кислота, феноксиэтанол, метилпарабен натрия, бутилпарабен натрия, пропилпарабен натрия и хлорид натрия.

Композиция В1: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% октаноилкарнозина

[00328] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% октаноилкарнозина, без парабенов и триэтаноламина был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, октилдодеканол, децилолеат, глицерилстеарат, пропандиол, глицерин, стеариновая кислота, масло зародышей *Triticum vulgare* (пшеницы), цетеарет-20, цетиловый спирт, масло семян *Borago officinal* (бурачника), диметикон, экстракт зерен *Triticum vulgare* (пшеницы), мирет-3 миристат, цетеарет-12, токоферилацетат, токоферол, цетеариловый спирт, цетилпальмитат, карбомер, ЭДТА динатрия, гидроксид натрия, феноксиэтанол, этилгексилглицерин, гексиленгликоль и каприлилгликоль.

Композиция В2: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,1% октаноилкарнозина

[00329] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,1% октаноилкарнозина, без парабенов и триэтаноламина, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, октилдодеканол, децилолеат, глицерилстеарат, пропандиол, глицерин, стеариновая кислота, масло зародышей *Triticum vulgare* (пшеницы), цетеарет-20, цетиловый спирт, масло семян *Borago officinal* (бурачника), диметикон, экстракт зерен *Triticum vulgare* (пшеницы), мирет-3 миристат, цетеарет-12, токоферилацетат, токоферол, цетеариловый спирт, цетилпальмитат, карбомер, ЭДТА динатрия, гидроксид натрия, феноксиэтанол, этилгексилглицерин, гексиленгликоль и каприлилгликоль.

Композиция В3: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,5% октаноилкарнозина

[00330] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,5% октаноилкарнозина, без парабенов и триэтаноламина, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, октилдодеканол, децилолеат, глицерилстеарат, пропандиол, глицерин, стеариновая кислота, масло зародышей *Triticum vulgare* (пшеницы), цетеарет-20, цетиловый спирт, масло семян

Borago officinal (бурачника), диметикон, экстракт зерен *Triticum vulgare* (пшеницы), мирет-3 миристат, цетеарет-12, токоферилацетат, токоферол, цетеариловый спирт, цетилпальмитат, карбомер, ЭДТА динатрия, гидроксид натрия, феноксиэтанол, этилгексилглицерин, гексиленгликоль и каприлилгликоль.

5 Композиция В4: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 1% октаноилкарнозина

[00331] Крем по типу «масло в воде», содержащий 1% октаноилкарнозина, без парабенов и триэтаноламина, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, октилдодеканол, децилолеат, глицерилстеарат, пропандиол, глицерин, стеариновая кислота, масло 10 зародышей *Triticum vulgare* (пшеницы), цетеарет-20, цетиловый спирт, масло семян *Borago officinal* (бурачника), диметикон, экстракт зерен *Triticum vulgare* (пшеницы), мирет-3 миристат, цетеарет-12, токоферилацетат, токоферол, цетеариловый спирт, цетилпальмитат, карбомер, ЭДТА динатрия, гидроксид натрия, феноксиэтанол, 15 этилгексилглицерин, гексиленгликоль и каприлилгликоль.

Композиция В5: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 5% октаноилкарнозина

[00332] Крем по типу «масло в воде», содержащий 5% октаноилкарнозина, без парабенов и триэтаноламина, был получен, как описано выше, и содержал следующие 20 другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, октилдодеканол, децилолеат, глицерилстеарат, пропандиол, глицерин, стеариновая кислота, масло зародышей *Triticum vulgare* (пшеницы), цетеарет-20, цетиловый спирт, масло семян *Borago officinal* (бурачника), диметикон, экстракт зерен *Triticum vulgare* (пшеницы), мирет-3 миристат, цетеарет-12, токоферилацетат, токоферол, цетеариловый спирт, 25 цетилпальмитат, карбомер, ЭДТА динатрия, гидроксид натрия, феноксиэтанол, этилгексилглицерин, гексиленгликоль и каприлилгликоль.

Композиция С: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех пептидов

[00333] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации 30 октаноилкарнозина, пальмитоил-ГНК и GEKG в массовом отношении 4:1:5, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, гидрогенизированное арахисовое масло, глицерин, цетеарил этилгексаноат, цетеариловый спирт, ПЭГ-8 С12-18 сложный алкиловый эфир, ППГ-25-лаурет-25, ПЭГ-5 пентаэритритиловый эфир, гидроксиэтилцеллюлоза, 35 цетиловый спирт, цетилпальмитат, глицерилстеарат, хлорид натрия, аскорбилпальмитат, глюкоза, симетикон, токоферилацетат, лимонная кислота, рицинолет-40, хлорид калия и хлорид магния. Крем дополнительно содержал смесь метилпарабена, пропилпарабена и имидазолидинилмочевины для защиты от микробов.

Композиция D1: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех 40 пептидов

[00334] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-ГНК и GEKG в массовом отношении 4:1:5, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, октилдодеканол, глицерилстеарат децилолеат, 45 глицерин, пропиленгликоль, *Triticum vulgare* (масло зародышей пшеницы), стеариновая кислота, цетиловый спирт, цетеарет 20, мирет-3 миристат, цетеарет 12, цетеариловый спирт, цетилпальмитат, токоферилацетат, диметикон, *borago officinal* (масло семян бурачника), карбомер, триэтаноламина, метилпарабен, пропилпарабен,

глюкофинголипиды (например, из экстракта зерен *Triticum vulgare* (пшеницы)), ЭДТА динатрия и БГТ.

[00335] Крем дополнительно содержал смесь феноксиэтанола, этилпарабена, бутилпарабена, метилизотиазолинона и метилхлоризотиазолинона для защиты от

Композиция D2: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех пептидов

[00336] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, октилдодеканол, глицерилстеарат децилолеат, глицерин, пропиленгликоль, *Triticum vulgare* (масло зародышей пшеницы), стеариновая кислота, цетиловый спирт, цетеарет 20, мирет-3 миристан, цетеарет 12, цетеариловый спирт, цетилпальмитат, токоферолацетат, диметикон, *borago officinal* (масло семян бурачника), карбомер, триэтаноламина, метилпарабен, метилпарабен натрия, пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен, глюкофинголипиды (например, из экстракта зерен *Triticum vulgare* (пшеницы)), ЭДТА динатрия и БГТ.

Композиция E: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех пептидов

[00337] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, октилдодеканол, глицерилстеарат децилолеат, глицерин, пропиленгликоль, *Triticum vulgare* (масло зародышей пшеницы), стеариновая кислота, цетиловый спирт, цетеарет 20, мирет-3 миристан, цетеарет 12, цетеариловый спирт, цетилпальмитат, токоферолацетат, диметикон, *borago officinal* (масло семян бурачника), карбомер, метилпарабен, пропилпарабен, глюкофинголипиды (например, из экстракта зерен *Triticum vulgare* (пшеницы)) и ЭДТА динатрия. Крем дополнительно содержал токоферол, гидроксид натрия и смесь феноксиэтанола, этилпарабена, бутилпарабена для защиты от микробов.

Композиция F: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,013% всех пептидов

[00338] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,013% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, каприловый/капровый триглицерид, C12-20 кислоты ПЭГ-8 сложный эфир, бутиленгликоль, глицерин, сахаридизомерат, ПЭГ-8, цетиловый спирт, каприлилгликоль, цетилфосфат калия, карбомер, бисабол, аскорбилтетраизопальмитат, кофеин, ЭДТА динатрия, фосфолипиды, глицерилретиновая кислота, натрия гиалуронат, натрия полиакрилат, лимонная кислота, пропилпарабен, токоферол, экстракт почек букового дерева (экстракт *Fagus sylvatica*), пальмовое масло (*Elaeis guineensis*), токотриенолы, аскорбилпальмитат, сквален, аскорбиновая кислота и фитостеролы. Крем дополнительно содержал смесь феноксиэтанола, метилпарабена, бутилпарабена и этилпарабена для защиты от микробов.

Композиция G: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,013% всех пептидов

[00339] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,013% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, был

получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, С12-20 кислоты ПЭГ-8 сложный эфир, вазелин, каприловый/капровый триглицерид, гидрогенизированный полиизобутен, глицерин, сахарид изомерат, сополимер гидроксипропилакрилата/акрилоилдиметилтаурата натрия, 5 бутиленгликоль, этилгексилглицерин, изогексадекан, цетилфосфат калия, экстракт корня *Dioscorea villosa* (дикого ямса), бисаболол, аскорбил тетраизопальмитат, кофеин, ЭДТА динатрия, фосфолипиды, ГЛИЦИРРЕТИНОВАЯ КИСЛОТА, натрия гиалуронат, кроссполимер акрилатов / С10-30 акрилата, лимонная кислота, цитрат натрия, гидроксид натрия, токоферол, экстракт почек букового дерева (экстракт *Fagus sylvatica*), пальмовое 10 масло (*Elaeis guineensis*), токотриенолы, сквален, фитостеролы, феноксиэтанол, хлорфенезин, полисорбат 60, бензиловый спирт, бензойная кислота.

Композиция Н: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех пептидов

[00340] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации

15 октаноилкарнозина, пальмитоил-ГНК и GEKG в массовом отношении 4:1:5, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, каприловый/капровый триглицерид, С12-20 кислоты ПЭГ-8 сложный эфир, кококаприлат/капрат, бутиленгликоль, диметикон, фенил триметикон, биосахаридная смола-1, глицерин, цетиловый спирт, феноксиэтанол, 20 сахарид изомерат, карбомер, цетилфосфат калия, *Borago officinalis* (масло семян бурачника), аскорбилтетраизопальмитат, каприлилгликоль, метилпарабен, ЭДТА динатрия, хондрус курчавый (каррагенан), натрия гиалуронат, масло *Elaeis guineensis* (пальмовое), токотриенолы, фитостеролы, бутилпарабен, этилпарабен, ПЭГ-8, изобутилпарабен, пропилпарабен, токоферол, лимонная кислота, аскорбилпальмитат, 25 сквален и аскорбиновая кислота.

Композиция I: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех пептидов

[00341] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации

октаноилкарнозина, пальмитоил-ГНК и GEKG в массовом отношении 4:1:5, был 30 получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, этилгексилметоксициннамат, С12-20 кислоты ПЭГ-8 сложный эфир, каприловый/капровый триглицерид, кококаприлат/капрат, бутиленгликоль, бутилметоксибензоилметан, цетиловый спирт, биосахаридная камедь 1, глицерин, С12-15 алкилбензоат, сахаридизомерат, феноксиэтанол, каприлилгликоль, 35 диоксид титана, цетилфосфат калия, карбомер, масло семян бурачника лекарственного, аскорбилтетраизопальмитат, метилпарабен, гидроксид натрия, ЭДТА динатрия, хондрус курчавый (каррагенан), натрия гиалуронат, масло *Elaeis guineensis* (пальмовое), токотриенолы, фитостеролы, бутилпарабен, стеарат алюминия, полигидроксистеариновая кислота, этилпарабен, оксид алюминия, ПЭГ-8, 40 изобутилпарабен, пропилпарабен, токоферол, лимонная кислота, БГТ, аскорбилпальмитат, сквален и аскорбиновая кислота.

Композиция J: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех пептидов

[00342] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации

45 октаноилкарнозина, пальмитоил-ГНК и GEKG в массовом отношении 4:1:5, который обеспечивает дополнительно солнцезащитные свойства (например, примерно SPF30) благодаря наличию солнцезащитных активных агентов, включая октиноксат и оксид цинка, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты:

солнцезащитные активные агенты: октиноксат (примерно 7,5%) и оксид цинка (примерно 7,3%). Остальные ингредиенты в порядке уменьшения их количества: вода, каприловый/капировый триглицерид, гидрогенизированные С6-14 олефиновые полимеры, гексилдеканол, глицерин, глицерилстеарат, ПЭГ-100 стеарат, цетилфосфат калия, гидрогенизированные пальмовые глицериды, микрокристаллическая целлюлоза, экстракт *Camelia Sinensis*, диоксид кремния, натрия аскорбил фосфат, токоферолацетат, сквалан, сополимер гидроксиэтилакрилата/ акрилоилдиметила натрия таурата, полигидроксистеариновая кислота, стеарет-21, меланин, цетеариловый спирт, натрия гиалуронат, полисорбат 60, триэтоксикаприлсилан, ЭДТА динатрия, ксантановая камедь, сополимер стирола/акрилатов, феноксиэтанол, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен.

Композиция К: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех пептидов

[00343] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, без парабенов, триэтаноламина и БГТ, был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, октилдодеканол, децилолеат, глицерилстеарат, пропандиол, глицерин, стеариновая кислота, масло проростков пшеницы (масло пшеницы), цетеарет-20, цетиловый спирт, масло семян бурачника лекарственного (масло бурачника), диметикон, экстракт зерен пшеницы (пшеницы), мирет-3-миристат, цетеарет-12, токоферолацетат, токоферол, цетеариловый спирт, цетилпальмитат, карбомер, ЭДТА динатрия, гидроксид натрия, феноксиэтанол, этилгексилглицерин, гексиленгликоль и каприлилгликоль.

Композиция L: Пример сыворотки по типу «масло в воде», содержащей 0,02% всех пептидов (за исключением трифторацетилтрипептида-2, который присутствует в указанной композиции в качестве дополнительного пептида)

[00344] Сыворотка по типу «масло в воде», содержащая 0,02% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 была получена, как описано выше, и содержала следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, глицерин, каприловый/капировый триглицерид, сополимер гидроксиэтилакрилата/акрилоилдиметилтаурата натрия, пуллулан, сквалан, аминопропиласкорбилфосфат, бутиленгликоль, натрия гиалуронат, ацетилглюкозамин, аргинин, пролин, глицин, глутамин, трифторацетилтрипептид-2, водорослевый экстракт, полисорбат 60, декстран, этилгексилглицерин, сополимер этилена/акриловой кислоты, ЭДТА динатрия, гидроксид натрия, хлорфенезин, феноксиэтанол.

Композиция M: Пример сыворотки по типу «масло в воде», содержащей 0,1% всех пептидов (за исключением трифторацетилтрипептида-2, который присутствует в указанной композиции в качестве дополнительного пептида)

[00345] Сыворотка по типу «масло в воде», содержащая 0,1% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, была получена, как описано выше, и содержала следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, глицерин, каприловый/капировый триглицерид, сополимер гидроксиэтилакрилата/акрилоилдиметилтаурата натрия, пуллулан, сквалан, аминопропиласкорбилфосфат, бутиленгликоль, натрия гиалуронат, ацетилглюкозамин, аргинин, пролин, глицин, глутамин, трифторацетилтрипептид-2, водорослевый экстракт, полисорбат 60, декстран, этилгексилглицерин, сополимер этилена/акриловой кислоты, ЭДТА динатрия, гидроксид натрия, хлорфенезин, феноксиэтанол

Композиция N: Пример лосьона по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех

пептидов

[00346] Лосьон по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, который обеспечивает дополнительные антивозрастные свойства благодаря наличию ретинола (например, заключенного в микрокапсулы для контролируемого высвобождения), был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, каприловый/капировый триглицерид, глицерин, цетеариловый спирт, сложные эфиры C10-30 холестерина/ланстерола, цетилрицинолеат, цетиловый спирт, диметикон, полисорбат 60, кроссполимер метилметакрилата/ диметакрилата гликоля, бензиловый спирт, ретинол, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, бисабол, токоферилацетат, циклопентасилоксан, циклогексасилоксан, ПЭГ-10 соевый стерол, стеариновая кислота, БГТ, пропилгаллат, ЭДТА динатрия, магний алюминий силикат, феноксиэтанол, полисорбат 20, триэтаноламина и метилпарабен.

Композиция O1: Пример сыворотки, содержащей 0,01% всех пептидов

[00347] Сыворотка, содержащая 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG, в массовом отношении 4:1:5, и с высоким содержанием гиалуроновой кислоты, была получена, как описано выше, и содержала следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, натрия гиалуронат, лимонная кислота, феноксиэтанол, метилпарабен натрия, бутилпарабен натрия, пропилпарабен натрия и хлорид натрия.

Композиция O2: Пример сыворотки, содержащей 0,1% всех пептидов

[00348] Сыворотка, содержащая 0,1% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, с высоким содержанием гиалуроновой кислоты, была получена, как описано выше, и содержала следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода, натрия гиалуронат, лимонная кислота, феноксиэтанол, метилпарабен натрия, бутилпарабен натрия, пропилпарабен натрия и хлорид натрия.

Композиция P: Пример геля, содержащего 0,01% всех пептидов

[00349] Гель (например, гидрогель), содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты в порядке уменьшения их количества: вода (aqua), бутиленгликоль, глицерин, карбомер, ПЭГ-8, каприлилгликоль, каррагенан (хондрус курчавый), феноксиэтанол, ЭДТА динатрия, метилпарабен, бутилпарабен, натрия гиалуронат, этилпарабен, натрия полиакрилат, изобутилпарабен и пропилпарабен.

Композиция Q: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех пептидов

[00350] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, который обеспечивает также свойства осветления кожи благодаря наличию осветляющих кожу агентов (как описано в международной публикации WO 2010/083368) был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты:

№	ФАЗА	ИНГРЕДИЕНТ (ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ)	Название по INCI	ПРОИЗВОД ИТЕЛЬ	МАСС. %
1	A	ДЕИОНИЗИРОВАНН АЯ ВОДА	ВОДА (AQUA)		63,30
2	A	Na ₂ ЭДТА	ЭДТА ДИНАТРИЯ	AKZO DEWOLF	0,100
3	A	KELTROL CG-T	КСАНТАНОВАЯ КАМЕДЬ	CP KELCO / UNIVAR	0,300
4	B	LIPOWAX D	ЦЕТЕАРИЛОВЫЙ СПИРТ ЦЕТЕАРЕТ-20	LIPO	8,250
5	B	LIPO GMS 450	ГЛИЦЕРИЛСТЕАРАТ	LIPO	6,000
6	B	CERAPHYL 230	ДИИЗОПРОПИЛАДИПАТ	ISP SUTTON	5,000
7	B	DC TORAY FZ-3196	КАПРИЛИЛМЕТИКОН	DOW CORNING / UNIVAR	3,000

8	B	DC 200 FLUID 100 CST	ДИМЕТИКОН	DOW CORNING / UNIVAR	1,000
9	B	LIPOVOL J	МАСЛО СЕМЯН SIMMONDSIA CHINENSIS (ЖОЖОБА)	LIPO	1,000
10	B	МАСЛО ШИ НМР	BUTYROSPERMUM PARKII (МАСЛО ШИ)	EARTH SUPPLIED PRODUCTS	1,000
11	B	ВИТАМИН E АЦЕТАТ МАСЛА (USP, FCC)	DL-АЛЬФА ТОКОФЕРИЛАЦЕТАТ	BASF/ CHEMCENT RAL	0,200
12	C	ДЕИОНИЗИРОВАНН АЯ ВОДА	ВОДА (AQUA)		0,100
13	C	ELESTAB CPN УЛЬТРАЧИСТЫЙ	ХЛОРФЕНЕЗИН	COGNIS	0,300
14	C	ФЕНОКСЕТОЛ	ФЕНОКСИЭТАНОЛ	CLARIANT	0,600
15	C	SERWHITE MSH	УНДЕЦИЛЕНОИЛ ФЕНИЛАЛАНИН	SEPPIC	0,500
16	C	ГЛИЦЕРОФOSFAT НАТРИЯ (Ph. Eur. 6 Ed, Item# 500012045500)	ГЛИЦЕРОФOSFAT НАТРИЯ	DR. PAUL LOHMANN	3,000
17	C	L-ЛЕЙЦИН	ЛЕЙЦИН	AJINOMOTO	1,000
18	C1	50% РАСТВОР ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ (до pH 4,5-5,0)	ЛИМОННАЯ КИСЛОТА	PCI	1,920
19	C2	ГЛИЦЕРИН 99,7% (USP)	ГЛИЦЕРИН	АСМЕ- HARDESTY	2,000
20	C2	SYMWHITE 377	ФЕНИЛЭТИЛРЕЗОРЦИН	КАН/ SYMRISE	0,500
21	C2	VITAGEN	АМИНОПРОПИЛ АСКОРБИЛФОСФАТ	BASF	0,500
22	D	SIMULGEL INS 100	СОПОЛИМЕР ГИДРОКСИЭТИЛ АКРИЛАТА/АКРИЛОИЛ ДИМЕТИЛАУРАТА НАТРИЯ ИЗОГЕКСАДЕКАН ПОЛИСОРБАТА 60	SEPPIC	0,420
В общем					99,99

[00351] Такие композиции в целом получали в чистых подвергнутых санитарной

обработке нержавеющей стальных сосудах, как описано в настоящей заявке ниже:

5	ФАЗА А:	Диспергировали keltrol в воде, смешивали до полной гидратации; добавляли остальные ингредиенты Фазы А, нагревали до примерно 75°C при перемешивании до полного растворения.
	ФАЗА В:	Объединяли ингредиенты Фазы В в отдельном сосуде и смешивали при нагревании до 75°C; как только все воска расплавились, и Фаза достигала нужной температуры и становилась однородной, ее медленно добавляли в Фазу А; охлаждали до 35°C
	ФАЗА С:	Объединяли ингредиенты Фазы С с помощью механической мешалки и смешивали

10		при умеренном взбалтывании
	ФАЗА С1:	Использовали Фазу С1 для доведения pH Фазы С до 4,0-4,5
	ФАЗА С2:	Объединяли Фазу С2 и смешивали при слабом нагревании до 40°C;
		продолжали перемешивать до растворения порошков, затем добавляли к Фазе С;
		добавляли Фазу С в замес при умеренном взбалтывании и
	ФАЗА D:	добавляли Фазу D в замес, смешивали до однородности;
15		гомогенизировали замес при 3500 об/мин в течение 5 минут; переключали на перемешивание с помощью импеллера; охлаждали до комнатной температуры.

Композиция R: Пример крема по типу «масло в воде», содержащего 0,01% всех пептидов

[00352] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, который обеспечивает также свойства осветления кожи благодаря присутствию осветляющих кожу агентов, включая гидрохинон (как описано в международной публикации WO 2010/083368), был получен, как описано выше, и содержал следующие другие компоненты:

№	ФАЗА	ИНГРЕДИЕНТ (ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ)	Название по INCI	ПРОИЗВО ДИТЕЛЬ	% ПО МАССЕ
1	A	ДЕИОНИЗИРОВАННАЯ ВОДА	ВОДА (AQUA)		59,670
2	A	NA ₂ ЭДТА	ЭДТА ДИНАТРИЯ	AKZO	0,100
3	A	KELTROL CG-T	КСАНТАНОВАЯ КАМЕДЬ	CP KELCO	0,300
4	A	ELESTAB CPN УЛЬТРАЧИСТЫЙ	ХЛОРФЕНЕЗИН	COGNIS	0,300
5	A	ФЕНОКСЕТОЛ	ФЕНОКСИЭТАНОЛ	CLARIANT	0,600
6	A	SERIWHITE MSH	УНДЕЦИЛЕНОИЛ ФЕНИЛАЛАНИН	SEPPIC	0,500
7	A	ГЛИЦЕРОФОСФАТ НАТРИЯ (Ph. Eur. 6 Ed, Item# 500012045500)	ГЛИЦЕРОФОСФАТ НАТРИЯ	DR. PAUL LOHMANN	3,000
8	A	L-ЛЕЙЦИН	ЛЕЙЦИН	AJINOMOTO	1,000
9	B	LIPOWAX D	ЦЕТЕАРИЛОВЫЙ СПИРТ ЦЕТЕАРЕТ-20	LIPO	6,000
10	B	LIPO GMS 450	ГЛИЦЕРИЛ СТЕАРАТ	LIPO	6,000
11	B	CERAPHYL 230	ДИИЗОПРОПИЛ АДИПАТ	ISP SUTTON	3,000
12	B	DC TORAY FZ-3196	КАПРИЛИЛ МЕТИКОН	DOW CORNING	3,000
13	B	DC 200 FLUID 100 CST	ДИМЕТИКОН	DOW CORNING/ UNIVAR	1,000
14	B	LIPOVOL J	МАСЛО СЕМЯН SIMMONDSIA CHINENSIS (ЖОЖОБА)	LIPO	1,000
15	B	МАСЛО ШИ HMP	BUTYROSPERMUM PARKII (МАСЛО ШИ)	EARTH SUPPLIED PRODUCTS	1,000
16	B	МАСЛО АЦЕТАТ ВИТАМИНА Е (USP, FCC)	DL-АЛЬФА ТОКОФЕРИЛ АЦЕТАТ	BASF/ CHEM CENTRAL	0,200
17	C	50% РАСТВОР ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ (до pH 4,5-5,0)	ЛИМОННУЮ КИСЛОТУ	PCI	1,920
18	D	EASTMAN™ ГИДРОХИНОН (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ СОГЛАСНО USP)	ГИДРОХИНОН	EASTMAN/ CHEMPOINT	4,000
19	E	НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТ (NF/FCC)	НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТ	UPI	0,400
20	F	ГЛИЦЕРИН 99,7% (USP)	ГЛИЦЕРИН	ACME- HARDESTY	2,000
21	F	SYMWHITE 377	ФЕНИЛЭТИЛ РЕЗОРЦИН	КАН/ SYMRISE	0,500
22	F	VITAGEN	АМИНОПРОПИЛ АСКОРБИЛФОСФАТ	BASF	0,500
23	G	SIMULGEL INS 100	СОПОЛИМЕР	SEPPIC	4,000

			ГИДРОКСИЭТИЛ АКРИЛАТА/ АКРИЛОИЛ ДИМЕТИЛТАУРАТА НАТРИЯ ИЗОГЕКСАДЕКАН ПОЛИСОРБАТ 60		
5	В общем				99,99

[00353] Такие композиции в целом получали в чистых подвергнутых санитарной
10 обработке нержавеющей стальных сосудах, которые подходили для смешивания
продуктов, содержащих гидрохинон, как описано в настоящей заявке, ниже:

	ФАЗА А:	Диспергировали Keltrol в воде, смешивали до полной гидратации;
		добавляли ЭДТА, смешивали до полного растворения;
15		добавляли остальные ингредиенты Фазы А, нагревали до 75°C при перемешивании до полного растворения.
	ФАЗА В:	Объединяли ингредиенты Фазы В, нагревали до 75°C, смешивали до полного расплавления и однородности;
		когда Фаза А и Фаза В нагревались до 75°C, добавляли Фазу В в Фазу А при перемешивании взбалтыва- нием в течение 10 минут, начинали охлаждать до 50°C.
	ФАЗА С:	Доводили pH с помощью Фазы С до pH 4,5-5,0, охлаждали до 45°C.
	ФАЗА D:	Добавляли Фазу D в замес при перемешивании, смешивали до полного растворения и однородности.
	ФАЗА E:	Добавляли Фазу E в замес при перемешивании, смешивали до полного растворения.
20	ФАЗА F:	Объединяли ингредиенты Фазы F, слабо нагревали и смешивали до полного растворения, добавляли в замес.
	ФАЗА G:	Добавляли Фазу G в замес, смешивали до однородности;
		гомогенизировали замес при 3500 об/мин в течение 5 минут, переключали на импелерное смешивание, перемешивали;
		При необходимости доводили pH с помощью Фазы С до pH 4,5-5,0.

Композиция S: Пример сыворотки по типу «масло в воде», содержащей 0,01% всех
25 пептидов

[00354] Сыворотка по типу «масло в воде», содержащая 0,01% комбинации
октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, которая
дополнительно обеспечивает свойство уменьшения розовых угрей или покраснения
30 кожи благодаря присутствию противомикробных пептид-секвестрирующих агентов,
таких как натриевая соль декстрансульфата (как описано в международной публикации
WO 2011/109469), была получена, как описано выше, и содержала следующие другие
компоненты:

Фаза	Ингредиент (Торговое название)	Название по INCI	Производитель (производители)	% по массе (масс.%)
35	A	Вода	Вода (Aqua)	60,03
	A	Na2ЭДТА	ЭДТА динатрия	Akzo / DeWolf
	A	Keltrol CG- SFT	Ксантановая камедь	CP Kelco / Univar
40	A	Structure XL	Гидроксипропилфосфат крахмала	National Starch
				1,0

A	Simulgel INS 100	сополимер гидроксиэтилакрилата/акрилоилдиметилта урата натрия (и) изогексадекан (и) полисорбат-60	Seppic	1,0
B	Вода			15
B	Oristract CF	Кофеин	Orient Stars	1,5
B	Декстран сульфат Натрия (av. M.W. примерно 8000)	Декстран Натрия Сульфат	MP Biomedical / Spectrum	0,5
B	Ajidew ZN-100	Цинк PCA	Ajinomoto	1
B1	Elestab CPN Ультрарачистый	Хлорфенезин	Cognis	0,2
B1	Глицерин 99,7%	Глицерин	Acme-Hardecty	15
B1	Феноксетол	Феноксиэтанол	Clariant / Essential Ingredients	0,5
C	Structure XL	Гидроксипропилфосфат крахмала	National Starch	1,5
C	Simulgel INS 100	Сополимер гидроксиэтилакрилата/акрилоилдиметилта урата натрия (и) изогексадекан (и) полисорбат-60	Seppic	0,41
D	DC Toray FZ-3196	Каприлилметикон	Dow CORNING / Univar	2

[00355] Такие композиции в целом получали в чистых подвергнутых санитарной обработке нержавеющей стальных сосудах, как описано в настоящей заявке, ниже:

Фаза А: Растворяли №2ЭДТА в перемешиваемую воду Фазы А. Смешивали до однородности. Медленно впрыскивали Keltrol в смесь. Смешивали до полного гидратирования. Впрыскивали Structure XL в воду перемешиваемой Фазы А. Смешивали до полного диспергирования и гомогенизировали при скорости 3500 об/мин в течение 5-6 минут. Добавляли Simulgel INS 100 и смешивали до однородности, затем гомогенизировали в течение примерно 4 минут при 3500 об/мин.

Фаза В: Поочередно объединяли ингредиенты Фазы В в отдельном сосуде при нагревании до 50-53°C (не выше 55°C).

Фаза В1: В отдельном сосуде объединяли ингредиенты Фазы В1 и нагревали до 40°C. Смешивали до диспергирования порошка. Добавляли Фазу В1 в Фазу В и смешивали до достижения прозрачности. Охлаждали до 30°C и добавляли объединенную Фазу В/В1 в смесь. Смешивали до однородности.

Фаза С: Постепенно добавляли Фазу С в замес для повышения вязкости, гомогенизировали после добавления Structure X1 и еще раз после добавления Simulgel INS 100.

Фаза D: Добавляли ингредиенты Фазы D в замес и смешивали до однородности.

Пример 5: Результаты исследований in vitro Примеров в соответствии с изобретением

Исследование in vitro 1: Стимуляция экспрессии генов компонентов внеклеточного матрикса, включая, но не ограничиваясь указанными, коллагены I и III, октаноилкарнозином

[00356] Нормальные дермальные фибробласты человека (NHDF), который использовали на 8-м пассаже, культивировали в культуральной среде (DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамина, 50 Ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина) в 24-луночных планшетах в течение 48 ч при

37°C и 5% CO₂ со сменой культуральной среды через 24 ч. Культуральную среду затем удаляли, замещали на аналитическую среду (культуральная среда DMEM с добавлением 1% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамина, 50 Ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина) и клетки инкубировали в течение дополнительных 24 ч. Клетки затем обрабатывали или не обрабатывали (контроль) исследуемыми пептидами или референсным ТФР-бета 1 и инкубировали в течение 24 ч. Все эксперименты проводили 4 раза (n=4). После окончания инкубирования клетки промывали раствором PBS и сразу замораживали примерно при -80°C. Экспрессию маркеров анализировали с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) на мРНК из клеточного монослоя для каждого способа лечения, в результате чего накапливали реплицирующиеся фрагменты до экстракции РНК. Анализ экспрессии генов проводили в двух повторностях (n=2) с использованием ПЦР-матрицы. В общем РНК экстрагировали из каждого образца с использованием реагента TriPure isolation Reagent[®] в соответствии с инструкциями изготовителя. Количество и качество РНК оценивали с использованием лаборатории на чипе Bioanalyzer (Agilent Technologies). Потенциальные следовые загрязнения геномной ДНК удаляли с помощью свободной от ДНК системы (Ambion). Обратную транскрипцию мРНК проводили в присутствии олиго(dT) и обратной транскриптазы Superscript II. Количественную оценку кДНК проводили с использованием Nanovue (GE Healthcare) и регулировали количество кДНК.

[00357] ПЦР проводили с использованием системы LightCycler[®] (Roche Molecular System Inc.) в соответствии с инструкциями производителя. Указанная система обеспечивала быструю и высокоэффективную ПЦР после определения условий анализа исследуемых праймеров. Реакционную смесь смешивали (конечный объем 10 мкл), добавляли следующее: 2,5 мкл кДНК, прямых и обратных праймеров; и смесь реагентов, содержащих ДНК-полимеразу taq, SYBR Green I и MgCl₂.

[00358] Включение флуоресцентной метки в амплифицированную ДНК непрерывно измеряли в ходе циклов ПЦР. В результате получали график зависимости «интенсивности флуоресценции» от «цикла ПЦР», позволяющий оценивать значение относительной экспрессии (RE) для каждого маркера. Значение, выбранное для расчетов RE, представляет собой «выходную координату» (Ct) кривой флуоресценции. Для рассматриваемого маркера наивысшим было количество циклов; наименьшим было количество мРНК. Значение RE выражали условных единицах (UE) в соответствии с формулой: $(1/2^{\text{количество циклов}}) \times 10^6$.

[00359] Указанную оценку проводили при нецитотоксических концентрациях исследуемых пептидов. Цитотоксичность исследуемых пептидов в аналитической среде ранее определяли на клетках NHDF с помощью анализа восстановления МТТ и морфологического наблюдения с помощью микроскопа через 24 ч инкубации.

[00360] Указанное исследование неожиданно показало, что пептид октаноилкарнозин способен в значительной степени стимулировать компоненты внеклеточного матрикса, представляющие собой не только коллаген I. Было обнаружено, что октаноилкарнозин при концентрации 300 м.д. (0,03%) стимулирует образование коллагена I (альфа 1) на 38%, коллагена III (альфа 1) на 120%, коллагена V (альфа 1) на 35%, коллагена VI (альфа 1) на 46%, коллагена VII (альфа 1) на 97%, коллагена XVI (альфа 1) на 91%, эластина на 51%, ламинина (альфа 4) на 20%, гиалуронансинтазы 2 на 23%, фибриллина 1 на 23% и гепарансульфатпротогликана 2 на 79%.

[00361] Еще более неожиданно указанное исследование показало, что пептид октаноилкарнозин способен стимулировать коллаген III значительно в большей степени

по сравнению с коллагеном I; образование коллагена III (альфа 1) повышалось на 120%, тогда как образование коллагена I (альфа 1) - только на 38%. Указанное свойство октаноилкарнозина было неожиданным, так как другие пептиды, которые стимулируют образование коллагена I и коллагена III в целом стимулируют коллаген I значительно в большей степени по сравнению с коллагеном III. Например, как показано в указанном исследовании, бета-аланилгистидин (природный карнозин) в концентрации 300 м.д. (0,03%) стимулирует образование коллагена III только на 24%, но стимулирует коллаген I на 28%. Более того, было показано, что ТФР-бета 1 10 нг/мл стимулирует образование коллагена III на 164%, но в то же время стимулирует образование коллагена I на 245%.

[00362] Для интерпретации данных, связанных со стимуляцией образования компонентов внеклеточного матрикса, полученных во время экспериментов *in vitro*, «значительная» стимуляция образования компонентов внеклеточного матрикса означает стимуляцию, которая по меньшей мере на 20% превышает стимуляцию при использовании контрольного материала при идентичных экспериментальных условиях. Контрольный материал представляет собой идентичный материал (здесь: аналитическую среду), используемый при исследовании активных соединений (здесь: пептида (пептидов)), но в отсутствие указанного активного соединения (соединений).

[00363] Соответственно композиции, содержащие октаноилкарнозин (или одно или более его производных) согласно настоящему изобретению, имеют, таким образом, большой потенциал для применения в области косметологии, дерматологии, заживления ран и любых других областях, связанных с необходимостью в лечении состояний, расстройств и заболеваний, где изменены компоненты внеклеточного матрикса (включая, но не ограничиваясь указанными, коллаген III). Кроме того, такие композиции можно применять для поддержания здоровья кожи, омоложения кожи, безрубцового заживления ран, восстановления повреждения кожи и слизистой оболочки, а также для лечения атрофии любой ткани человека, включая, но не ограничиваясь указанными, вульвовагинальную атрофию.

[00364] Напротив, согласно предшествующему уровню техники, описаны другие пептиды, значительно стимулирующие образование коллагена I и коллагена III, однако они стимулируют коллаген I в большей степени по сравнению с коллагеном III.

Исследование *in vitro* 2: Стимуляция гиалуроновой кислоты - комбинация октаноилкарнозина с другими пептидами

[00365] Нормальные дермальные фибробласты человека (NHDF), используемые на 8-м пассаже, культивировали в культуральной среде (DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамин, 50 Ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина) в 96-луночных планшетах в течение 24 ч при 37°C и 5% CO₂.

[00366] Затем культуральную среду удаляли и замещали на аналитическую среду (культуральная среда DMEM с добавлением 2% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамин, 50 Ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина), содержащую или не содержащую (контроль) исследуемые пептиды. Клетки затем инкубировали в течение 72 ч. Все экспериментальные условия осуществляли 3 раза (n=3). В конце инкубирования супернатанты культуры собирали и сразу замораживали при температуре примерно -80°C.

[00367] Гиалуроновую кислоту количественно оценивали в культуральном супернатанте с использованием набора Duoset Hylaluronan ELIS (R&D Systems Ref. DY3614, нижний предел чувствительности 0,37 нг/мл) в соответствии с инструкциями изготовителя.

[00368] Указанную оценку проводили при нецитотоксической концентрации

исследуемых пептидов. Цитотоксичность исследуемых пептидов в аналитической среде была ранее определена на NHDF с помощью анализа восстановления МТТ и морфологических наблюдений с помощью микроскопа через 72 ч инкубирования.

[00369] С помощью указанного исследования было неожиданно выявлено, что комбинация октаноилкарнозина с пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4 части октаноилкарнозина, 1 часть пальмитоил-GHK и 5 частей GEKG, стимулирует синтез гиалуроновой кислоты в значительно большей степени по сравнению с комбинациями с другими отношениями. Исследователи обнаружили, что комбинация 100 м.д. (0,01%) октаноилкарнозина, 25 м.д. (0,0025%) пальмитоил-GHK и 125 м.д. (0,0125%) GEKG значительно стимулирует синтез гиалуроновой кислоты на 64%.

[00370] Указанная значительная стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты с использованием октаноилкарнозина при комбинировании с пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 была неожиданной, так как комбинации в других массовых отношениях не приводили к подобной стимуляции синтеза гиалуроновой кислоты.

[00371] Например, с помощью указанного исследования было выявлено, что комбинация при такой же общей концентрации пептидов (250 м.д.) в массовом отношении 1:2:2 (октаноилкарнозин : пальмитоил-GHK : GEKG) приводила только к незначительной стимуляции синтеза гиалуроновой кислоты на 8%. Подобным образом, комбинации в массовом отношении 1:1:2 (исследуемые при общей концентрации пептидов 132 м.д. и 400 м.д.), 1:3:1 (166 и 500 м.д.) и 1:30:1 (320 м.д.) приводили к незначительной стимуляции синтеза гиалуроновой кислоты менее чем на 20%.

[00372] Еще более неожиданно указанное исследование также показало, что комбинация октаноилкарнозина с пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4 части октаноилкарнозина, 1 часть пальмитоил-GHK и 5 частей GEKG стимулирует синтез гиалуроновой кислоты синергическим образом. В частности, комбинация 100 м.д. (0,01%) октаноилкарнозина, 25 м.д. (0,0025%) пальмитоил-GHK и 125 м.д. (0,0125%) GEKG значительно стимулирует синтез гиалуроновой кислоты на 64%. Однако октаноилкарнозин отдельно при такой же концентрации (100 рм) не стимулирует синтез гиалуроновой кислоты (результаты показывают -5% повышение, которое, фактически, означает незначительное ингибирование синтеза гиалуроновой кислоты); отдельно пальмитоил-GHK (при 10 или 30 м.д.) незначительно стимулировал синтез гиалуроновой кислоты только на 11%; и GEKG отдельно (при 100 или 300 м.д.) значительно стимулировал синтез гиалуроновой кислоты только на 25%.

[00373] Следовательно, если эффект комбинации указанных трех пептидов (или их любых производных) был аддитивным, следует ожидать только повышение примерно на 30-40% синтеза гиалуроновой кислоты (соответствующее примерно сумме -5% плюс 11% плюс 25%). Однако неожиданно оказалось, что комбинация октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 привела к стимуляции образования гиалуроновой кислоты на 64%, что указывает на то, что комбинация октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 обеспечивает синергические эффекты в стимуляции образования гиалуроновой кислоты (т.е. общий эффект комбинации трех пептидов превышает сумму эффектов трех пептидов по отдельности).

[00374] Таким образом, композиции, содержащие октаноилкарнозин в комбинации с пальмитоил-GHK и GEKG (или одним или более его производными) в массовом отношении 4:1:5 согласно настоящему изобретению имели, таким образом, большой потенциал для применения в области косметологии, дерматологии, заживления ран и любых других областях, связанных с необходимостью в лечении состояний, расстройств

и заболеваний, при которых изменена гиалуроновая кислота. Кроме того, такие композиции можно применять для поддержания здоровья кожи, омоложения кожи, безрубцового заживления ран, восстановления повреждения кожи и слизистой оболочки, а также для лечения атрофии любой ткани человека, включая, но не ограничиваясь

указанными, вульвовагинальную атрофию.

Пример 6: Результаты клинических исследований на Примере в соответствии с изобретением

[00375] Следующие клинические исследования с использованием композиций согласно настоящему изобретению показывают ряд примеров различных способов применения композиций и демонстрируют приемлемость композиций для местного применения в области косметологии, дерматологии, заживления ран и любых других областях, связанных с необходимостью в лечении состояний, расстройств и заболеваний, при которых изменены компоненты внеклеточного матрикса (включая, но не ограничиваясь указанными, коллаген III); и, в частности, для поддержания здоровья кожи, омоложения кожи, безрубцового заживления ран, восстановления повреждения кожи и слизистой оболочки, а также для лечения атрофии любой ткани человека включая, но не ограничиваясь указанными, вульвовагинальную атрофию.

Клиническое испытание 1: Исследование действия против старения

[00376] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации

октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 (Композиция D2; полученная, как описано в Примере 4) исследовали на предмет поддержания здоровья кожи и омоложения кожи человека. Субъектам, представляющим собой людей, наносили крем два раза в день на лицо в течение шести месяцев. Субъектов просили наносить крем таким образом, как если бы они использовали обычный косметический продукт для лица (например, увлажнитель для лица). Оценку безопасности и эффективности проводили до начала лечения кремом (исходный уровень) и через 1, 2, 3 и 6 месяцев, соответственно. Оценка включала оценку лица субъекта подготовленными исследователями на предмет мимических морщинок и крупных морщин в области вокруг глаз, мимических морщинок и крупных морщин в области вокруг рта, неровности кожи наощупь, гиперпигментированных пятен, покраснения и сосудистых звездочек, пор кожи и размера пор, цвета кожи и общего повреждения кожи с использованием баллов по шкале визуальной тяжести. Оценки эффективности также включали клиническую фотографию лица (при стандартизированных условиях, включая положение субъекта и освещение), количественную оценку неровностей кожи и глубины морщин кожи окологлазничной области с использованием системы PRIMOS-3D (GF Messtechnik GmbH, Германия; с использованием стандартизированных условий измерения и освещения, в режиме наложения), а также измерение эластичности кожи из верхней области щек с помощью устройства Cutometer® MPA580 (Courage & Khazaka, Кельн, Германия; апертурна зонда 2 мм) после того, как субъекты находились в сидячем положении в помещении с контролируемым микроклиматом в течение по меньшей мере 30 минут. Оценку эритемы (покраснения), отека (опухлости), сухости и шелушения (отшелушивания) проводили для определения безопасности крема. Для указанной цели исследователь использовал следующую 5-балльную шкалу: 0 = отсутствие признака, 1 = слабый признак, 2 = умеренный признак, 3 = выраженный признак, 4 = тяжелый признак. Более того, нежелательные явления регистрировали на протяжении всего исследования. Группе субъектов врач-исследователь проводил пункционную биопсию размером 3 мм из участка кожи перед ушной раковиной под местной анестезией (т.е. внутрикожное введение до 1 см² лидокаина с эпинефрином) до лечения и в конце

шестимесячного периода лечения. Последовательные биопсии отбирались из почти соседних участков. Биопсийный материал фиксировали в формальдегиде, заключали в стандартную заключающую среду и затем гистологически оценивали изменения эпидермальных и дермальных структур (и изменения внеклеточного матрикса, в частности). Кроме того, субъекты сообщали о различных качествах крема (преимущества, усовершенствования, переносимость, косметические ощущения, удовлетворенность и т.д.) с использованием опросных листов.

[00377] Следующие результаты были получены в ходе исследования, которое проводилось на коже женщин I-III типа по меньшей мере с умеренными признаками морщин на лице. Наблюдалось улучшение морщин в области вокруг глаз (по меньшей мере на 1 единицу) у 35% субъектов через 1 месяц (от $2,9 \pm 0,5$ до лечения до $2,6 \pm 0,6$; среднее $\pm$ SD, $n=20$ субъектов), 71% через 3 месяца ($2,1 \pm 0,6$; $n=17$) и 88% через 6 месяцев ($1,8 \pm 0,4$; $n=17$). Наблюдалось улучшение морщин в области около рта (по меньшей мере на 1 единицу) у 30% субъектов через 1 месяц (от $2,7 \pm 0,6$ до лечения до $2,4 \pm 0,6$; среднее $\pm$ SD, $n=20$), 47% через 3 месяца ($2,2 \pm 0,5$; $n=17$) и 71% через 6 месяцев ($1,7 \pm 0,5$; $n=17$). Продукт хорошо переносился.

[00378] Указанное исследование ясно показало, что крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, омолаживает стареющую кожу. Композиция также хорошо переносилась у всех субъектов и не вызывала каких-либо нежелательных явлений.

Клиническое испытание 2: Исследование восстановления кожи после косметологических и дерматологических процедур

[00379] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 (композиция Е; полученная, как описано в Примере 4), исследовали на предмет усиления восстановления кожи человека после косметологических и дерматологических процедур, таких как химическая чистка кожи, абразивное лечение кожи, лазерное лечение кожи, световое лечение кожи, радиочастотное лечение кожи, ультразвуковое лечение кожи, холодное или тепловое лечение кожи, нехирургическая подтяжка лица или их комбинации. Субъектов просили наносить крем от одного до шести раз в день на пораженный участок кожи по меньшей мере до ее заживления. Указанное исследование, включающее исследование различных клинических случаев, показало, что крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, усиливал процесс восстановления кожи (например, уменьшал время заживления, снижал тяжесть побочных эффектов процедуры, снижал воспаление кожи, снижал время восстановления нормального барьерного свойства кожи, снижал время реэпителизации, повышал гидратацию, снижал время восстановления нормального внешнего вида, помогал улучшить внешний вид, помогал снизить признаки старения кожи, вносил вклад в повышение образования коллагена III, не приводил к образованию рубцов и т.д.) после косметологических и дерматологических процедур. Композиция также хорошо переносилась.

[00380] Сыворотку, содержащую 0,5% октаноилкарнозина (композиция А3; полученная, как описано в Примере 4), исследовали на предмет усиления восстановления кожи человека после косметологических и дерматологических процедур. Субъектов просили наносить сыворотку от одного до шести раз в день на пораженный участок кожи по меньшей мере до ее заживления. Указанное испытание, включающее исследование различных клинических случаев, показало, что сыворотка, содержащая 0,5% октаноилкарнозина, усиливает процесс восстановления кожи после

косметологических и дерматологических процедур. Композиция также хорошо переносилась.

Клиническое испытание 3: Исследования заживления ран

[00381] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 (композиция D2; полученная, как описано в Примере 4), исследовали на предмет заживления хирургических ран, ран от несчастного случая, язв и ожогов на коже у человека. Субъектов просили наносить крем от одного до шести раз в день на область раны по меньшей мере до заживления раны. Указанное исследование, включающее исследование различных клинических случаев, показало, что крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, ускорял закрытие раны и помогал заживлению кожи без образования рубцов. Композиция также хорошо переносилась.

[00382] Сыворотку, содержащую 0,5% октаноилкарнозина (композиция A3; полученная, как описано в Примере 4), исследовали на предмет заживления хирургических ран, ран в результате несчастного случая, язв и ожогов на коже у человека. Субъектов просили наносить сыворотку от одного до шести раз в день на раневой участок по меньшей мере до заживления раны. Указанное испытание, включающее исследование различных клинических случаев, показало, что сыворотка, содержащая 0,5% октаноилкарнозина, ускоряет закрытие раны и помогает заживлению кожи без образования рубцов. Композиция также хорошо переносилась.

Клиническое испытание 4: Исследования атрофии кожи

[00383] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 (композиция E; полученная, как описано в Примере 4), исследовали на людях, страдающих атрофией кожи в результате продолжительного местного применения кортикостероидов или в постклимактерический период у женщин соответственно. Субъектов просили наносить крем от одного до шести раз в день в течение по меньшей мере четырех недель на пораженный участок кожи. Указанное исследование, включающее исследование различных клинических случаев, показало, что крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, снижает тяжесть атрофии кожи и помогает восстановить нормальную барьерные свойства кожи. Композиция также хорошо переносилась.

[00384] Сыворотку, содержащую 0,5% октаноилкарнозина (композиция A3; приготовленная как описано в Пример 4), исследовали на людях, страдающих атрофией кожи в результате продолжительного использования местных кортикостероидов или в постклимактерический период у женщин соответственно. Субъектов просили наносить сыворотку от одного до шести раз в день в течение по меньшей мере четырех недель на пораженный участок кожи. Указанное испытание, включающее исследование различных клинических случаев, показало, что сыворотка, содержащая 0,5% октаноилкарнозина, снижала тяжесть атрофии кожи и помогала восстановить нормальные барьерные свойства кожи. Композиция также хорошо переносилась.

Клиническое испытание 5: Исследования вульвовагинальной атрофии

[00385] Крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5 (композиция K, полученная, как описано в Примере 4), исследовали на женщинах, страдающих вульвовагинальной атрофией. У таких женщин вульвовагинальная атрофия являлась результатом менопаузы (либо естественной, либо вызванной хирургическим лечением),

использования пероральных контрацептивов, прохождения лечения рака молочной железы (например, включая прием ингибиторов ароматазы) или из-за других причин, изменяющих уровень половых гормонов человека. Женщин просили наносить крем от одного до четырех раз в день в течение по меньшей мере четырех недель на вульву с помощью указательного пальца. Указанное испытание, включающее исследование различных клинических случаев, показало, что крем по типу «масло в воде», содержащий 0,01% комбинации октаноилкарнозина, пальмитоил-GHK и GEKG в массовом отношении 4:1:5, снижает тяжесть симптомов, связанных с вульвовагинальной атрофией (например, сухость вульвы, ощущение болезненности, дискомфорт, боль при половом акте, зуд и т.д.), а также снижает тяжесть вульвовагинальной атрофии; в частности, в области вульвы.

Клиническое испытание 6: Исследования других состояний, расстройств и заболеваний, при которых изменены компоненты внеклеточного матрикса

[00386] Композиции согласно настоящему изобретению также исследовали на предмет лечения других состояний, расстройств и заболеваний, при которых изменены компоненты внеклеточного матрикса, включая атопический дерматит, экзему, рубцы и келоиды, белую атрофию кожи, вульварный склеротизирующий лишай, буллезный эпидермоз, синдром Элерса-Данлоса и синдром Марфана. Субъектов просили наносить композиции от одного до шести раз в день в течение по меньшей мере четырех недель на пораженный участок кожи. Указанное испытание, включающее исследование различных клинических случаев, показало, что композиции помогают снижать симптомы и тяжесть указанных состояний, расстройств и заболеваний. Композиция в целом хорошо переносилась.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00387] Подробное описание одного или более вариантов реализации изобретения приведено в сопутствующем описании, выше. Несмотря на то что любые способы и материалы, подобные или эквивалентные способам и материалам, описанным в настоящей заявке, можно применять на практике или исследовать согласно настоящему изобретению, предпочтительные способы и материалы описаны в настоящей заявке. Другие признаки, цели и преимущества изобретения очевидны из описания и формулы изобретения. В настоящей заявке и прилагаемой формуле изобретения употребление формы единственного числа включает ссылку на множественное число, если иное явно не следует из контекста. Если иное не указано, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют такое же значение, как общепринятое значение для специалистов в области техники, к которой относится указанное изобретение. Все патенты и публикации, цитированные в настоящей заявке, включены посредством ссылки.

[00388] Изложенное выше описание представлено исключительно в целях иллюстрации и ограничивает изобретение не до конкретной описанной формы, а до прилагаемой формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Композиция для стимуляции образования одного или более компонентов внеклеточного матрикса в коже или слизистой оболочке, содержащая октаноилкарнозин, пальмитоил-GHK, и GEKG в массовом отношении 4:1:5.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит один или более носителей или вспомогательных веществ, подходящих для местного введения или подкожного введения.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что один или более компонентов внеклеточного матрикса выбраны из группы, состоящей из коллагена I, коллагена III, коллагена V, коллагена VI, коллагена VII, коллагена XVI, эластина, ламинина, гиалуроновой кислоты, фибриллина, протеогликана гепарансульфата 2 и их комбинации.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что указанная композиция стимулирует образование одного или более компонентов внеклеточного матрикса, в основном связанных со старением кожи, выбранных из группы, состоящей из коллагена I, коллагена III, коллагена VII, эластина, гиалуроновой кислоты и их комбинации.

5. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что указанная композиция стимулирует образование коллагена III в большей степени по сравнению с образованием коллагена I.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что комбинация активных ингредиентов стимулирует образование гиалуроновой кислоты.

7. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция подходит для местного введения человеку на кожу, стареющую кожу, поврежденную кожу, кожу после косметологических и дерматологических процедур, атрофическую кожу, атрофическую слизистую оболочку, раны на коже, вульву, влагалище, атрофическую вульву, атрофическую вагинальную область, при вульвовагинальной атрофии или на кожу и слизистую оболочку при изменениях компонентов внеклеточного матрикса.

8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция содержит между примерно 0,0001 и 10 мас.% октаноилкарнозина.

9. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 0,004 мас.% октаноилкарнозина; примерно 0,001 мас.% пальмитоил-GHK и примерно 0,005 мас.% GEKG и один или более приемлемых носителей или вспомогательных веществ, подходящих для местного применения у человека на кожу, стареющую кожу, поврежденную кожу, кожу после косметологических и дерматологических процедур, раны на коже, при атрофии кожи, атрофии слизистой оболочки, атрофии вульвы, вагинальной атрофии или на кожу и слизистую оболочку при изменениях компонентов внеклеточного матрикса.

10. Фармацевтическая композиция для лечения, облегчения или ослабления симптома, состояния, расстройства или заболевания кожи или слизистой оболочки, содержащая эффективное количество композиции по любому из пп. 1-9 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, где указанный симптом, состояние, расстройство или заболевание связано с изменениями компонентов внеклеточного матрикса.

11. Композиция косметического продукта для улучшения или омоложения внешнего вида кожи, содержащая композицию по любому из пп. 1-9 и один или более косметически приемлемых носителей.

12. Набор для лечения, облегчения или ослабления симптома, состояния, расстройства или заболевания кожи или слизистой оболочки, содержащий в одном или более контейнерах фармацевтическую композицию по п. 10 и инструкции по применению, где указанный симптом, состояние, расстройство или заболевание связано с изменениями компонентов внеклеточного матрикса.

13. Набор для улучшения или омоложения внешнего вида кожи, содержащий в одном или более контейнерах косметическую композицию по п. 11 и инструкции по применению.

14. Способ лечения, облегчения или ослабления симптома, состояния, расстройства или заболевания кожи или слизистой оболочки, где указанный симптом, состояние,

расстройство или заболевание связано с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, выбранного из группы, состоящей из раны, повреждения кожи, атрофии кожи, атрофии слизистой оболочки, старения, связанных со старением расстройств и заболеваний, атрофии любой ткани человека, расстройств и заболеваний ткани вульвы, вульвовагинальной атрофии и расстройств и заболеваний ткани влагалища, при этом указанный способ включает введение эффективного количества композиции по любому из пп. 1-10 нуждающемуся в этом пациенту.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что лечение, облегчение или ослабление раны приводит к безрубцовому заживлению ран.

16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что лечение, облегчение или ослабление атрофии любой ткани человека включает лечение вульвовагинальной атрофии.

17. Способ по п. 14, отличающийся тем, что лечение, облегчение или ослабление состояния кожи и слизистой оболочки, связанного с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, включает лечение вульводисплазии, склерозирующего лишая, вульварного красного плоского лишая, эрозийного красного плоского лишая, вульварной экземы, вульварного простого хронического лишая, вульварных язв, болезни Бехчета, вульварной интраэпителиальной неоплазии или их любой комбинации.

18. Способ по п. 14, отличающийся тем, что способ включает многократное местное введение композиции пациенту.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что композицию вводят пациенту по меньшей мере один или два раза в день в течение по меньшей мере 30 дней.

20. Способ по п. 14, отличающийся тем, что способ включает многократное подкожное введение композиции пациенту.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что композицию вводят пациенту по меньшей мере один или два раза в день в течение по меньшей мере 30 дней.

22. Способ по п. 14, отличающийся тем, что введение композиции обеспечивает лечение, облегчение или смягчение одного или более видимых признаков старения, связанных с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, выбранных из группы, состоящей из мимических морщинок, морщин, расширенных пор, неровностей, сухости, потери эластичности, потери объема, атрофии кожи, атрофии вульвы, вагинальной атрофии, растяжек, опухших глаз, темных кругов (под глазами), вызванных истончением кожи, темных кругов (под глазами), вызванных недостаточным кровообращением, и провисания тканей и их любых комбинаций.

23. Способ улучшения или омоложения внешнего вида кожи, включающий введение эффективного количества композиции по любому из пп. 1-10 нуждающемуся в этом пациенту.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный способ приводит к одному или более из следующего: улучшение внешнего вида стареющей кожи, улучшение состояния стареющей кожи, снижение признаков старения, предотвращение старения, снижение рубцевания поврежденной кожи, восстановление поврежденной кожи, усиление восстановления кожи после косметологических и дерматологических процедур, восстановление стареющей вульвовагинальной ткани, снижение рубцевания поврежденной кожи или восстановление поврежденной или патологической кожи.

25. Способ по п. 23, отличающийся тем, что композицию вводят пациенту в форме косметического продукта, продукта для личной гигиены, продукта для женской гигиены, продукта гигиены, дерматологического продукта, фармацевтического препарата, лекарственного средства или их любой комбинации.

26. Способ по п. 23, отличающийся тем, что композицию вводят местно на кожу или

слизистую оболочку пациента.

27. Способ по п. 23, отличающийся тем, что композицию вводят подкожно пациенту.

28. Способ поддержания здоровья кожи или предотвращения, ослабления или задержки старения кожи, при этом указанный способ включает введение эффективного количества композиции по любому из пп. 1-10 нуждающемуся в этом пациенту.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что композицию вводят пациенту в форме косметического продукта, продукта для личной гигиены, продукта для женской гигиены, продукта гигиены, дерматологического продукта, фармацевтического препарата, лекарственного средства или их любой комбинации.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что композицию вводят местно на кожу или слизистую оболочку пациента.

31. Способ по п. 28, отличающийся тем, что введение композиции приводит к предотвращению, смягчению или задержке развития одного или более признаков старения, выбранных из группы, состоящей из мимических морщинок, морщин, расширенных пор, неровности, сухости, потери эластичности, потери объема, атрофии кожи, атрофии вульвы, вагинальной атрофии, растяжек, опухших глаз, темных кругов (под глазами), вызванных истончением кожи, темных кругов (под глазами), вызванных недостаточным кровообращением, и провисания тканей и их любых комбинаций.

32. Способ лечения, облегчения или ослабления симптома, состояния, расстройства или заболевания кожи или слизистой оболочки, отличающийся тем, что симптом, состояние, расстройство или заболевание связано с изменениями компонентов внеклеточного матрикса, которые не связаны со старением, и выбрано из группы, состоящей из раны на коже, повреждения кожи после косметологических и дерматологических процедур и атрофии кожи и слизистой оболочки, вызванных причинами, отличными от старения, при этом указанный способ включает введение эффективного количества композиции по любому из пп. 1-10 нуждающемуся в этом пациенту.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что атрофия кожи и слизистой оболочки вызвана эмоциональным стрессом, применением пероральных контрацептивов, применением ингибиторов ароматазы или их любой комбинацией.

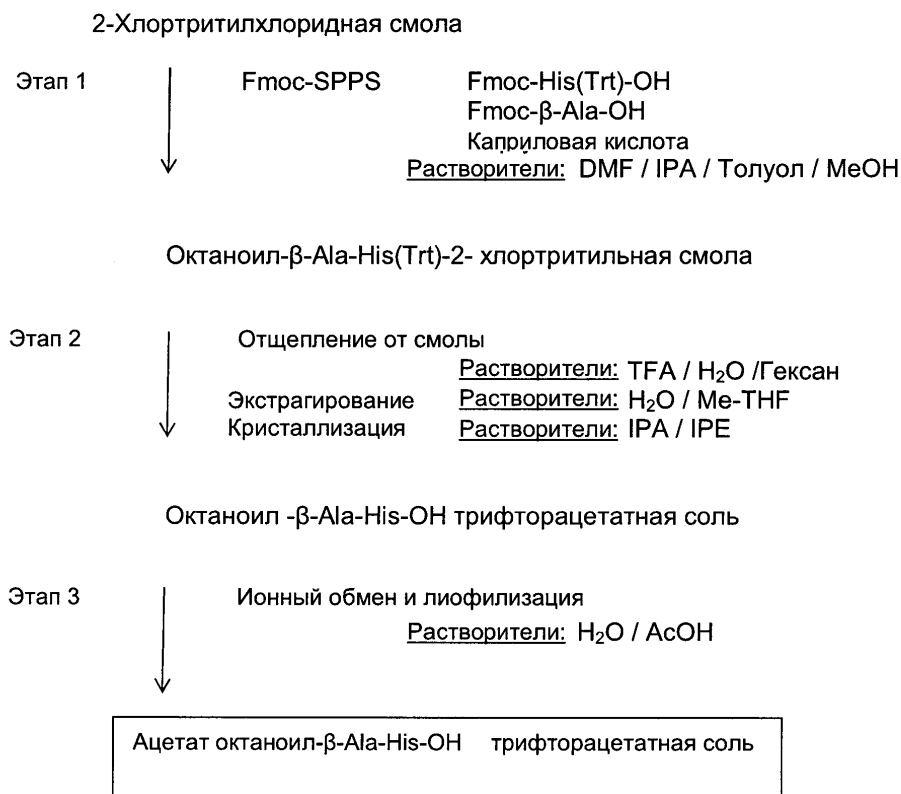
34. Способ по п. 32, отличающийся тем, что способ включает многократное местное введение композиции пациенту.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что композицию вводят пациенту по меньшей мере один раз или два раза в день в течение по меньшей мере 30 дней.

36. Способ по п. 32, отличающийся тем, что способ включает многократное подкожное введение композиции пациенту.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что композицию вводят пациенту по меньшей мере один раз или два раза в день в течение по меньшей мере 30 дней.

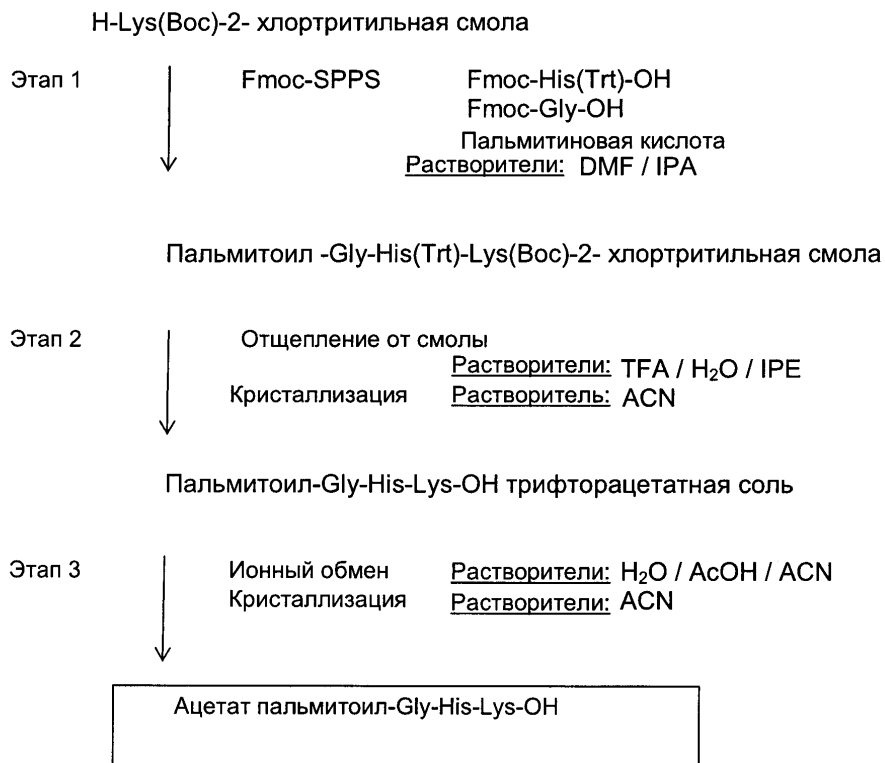
Синтез
ацетата октаноил-β-Ala-His-OH (4079292)



Реагенты и растворители:

ACN	=	Ацетонитрил	IPE	=	Изопропиловый эфир
AcOH	=	Уксусная кислота	MeOH	=	Метанол
Boc	=	трет-Бutoксикарбонил	Me-THF	=	2-Метилтетрагидрофуран
DMFA	=	N,N-Диметилформамид	ТФСР	=	Твердофазный синтез пептидов
Fmoc	=	9-Флуоренилметоксикарбонил	TFA	=	Трифторуксусная кислота
H ₂ O	=	вода	Trt	=	Тритил
IPA	=	Изопропиловый спирт			

Синтез
ацетата пальмитоил-Gly-His-Lys-OH (4071446)



Реагенты и растворители:

ACN	= Ацетонитрил	IPA	= Изопропиловый спирт
AcOH	= Уксусная кислота	IPE	= Изопропиловый эфир
Boc	= трет-Бутоксикарбонил	ТФСП	= Твердофазный синтез пептидов
DMF	= N,N-Диметилформамид	TFA	= Трифторуксусная кислота
Fmoc	= 9-Флуоренилметоксикарбонил	Trt	= Тритил
H ₂ O	= вода		