



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 146 519** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) МПК⁷ **A 61 K 31/00, 38/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95121103/14, 18.12.1995
 (24) Дата начала действия патента: 18.12.1995
 (30) Приоритет: 19.12.1994 FR 9415251
 (46) Дата публикации: 20.03.2000
 (56) Ссылки: 1. WO 93/10073 A1, 27.05.93. 2. WO 94/26735, 24.11.94. 3. Лечение кожных болезней. /Под ред. А.Л.Машкиллейсона. - М.: Медицина, 1990, с.301-302. 4. Справочник практического врача. /Под ред. А.И.Воробьева, - М.: Медицина, 1990, т.2, с.163, столбец 2.
 (98) Адрес для переписки:
 129010, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Городисский и партнеры"

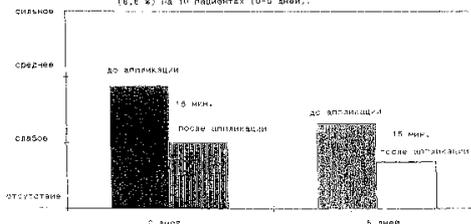
(71) Заявитель:
 Л'Ореаль (FR)
 (72) Изобретатель: Оливье Де Ляшаррьер (FR),
 Лионель Бретон (FR)
 (73) Патентообладатель:
 Л'Ореаль (FR)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ АНТАГОНИСТА ВЕЩЕСТВА Р

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, конкретно - к дерматологии. Предложено новое средство на основе антагониста вещества Р с его содержанием в фармацевтической композиции 0,000001-5 мас.% для местного нанесения для лечения лишая, пруриго, зудящих токсодермий и сильных зудов неврогенного происхождения. Изобретение расширяет арсенал средств заявленного назначения. 9 з. п. ф-лы, 1 ил.

ЛЕЧЕНИЕ ЗУДА: Исследование при однократной аппликации на открытый участок кожи. Развитие зуда до аппликации и через 15 мин. после аппликации эмulsion, содержащей хлорид натрия (0,5%) на 10 пациентах (0-5 дней).



RU 2 146 519 C1

RU 2 146 519 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 146 519** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/00, 38/04**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

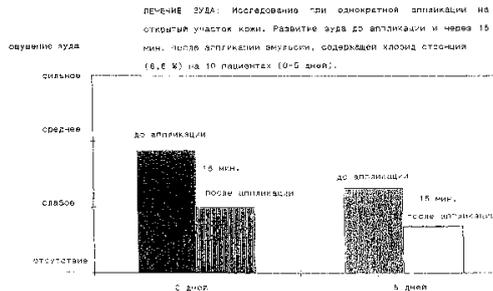
(21), (22) Application: 95121103/14, 18.12.1995
 (24) Effective date for property rights: 18.12.1995
 (30) Priority: 19.12.1994 FR 9415251
 (46) Date of publication: 20.03.2000
 (98) Mail address:
 129010, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3,
 OOO "Gorodisskij i partnery"

(71) Applicant:
 L'Oreal' (FR)
 (72) Inventor: Oliv'e De Ljasharr'er (FR),
 Lionel' Breton (FR)
 (73) Proprietor:
 L'Oreal' (FR)

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON SUBSTANCE P ANTAGONIST**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, dermatology, pharmacy.
 SUBSTANCE: invention proposes a novel agent based on antagonist of substance P at its content from 0.000001 to 5 wt. -% in pharmaceutical composition used for topical application for treatment of patients with lichens, pruritus, intense itching toxodermatosis and strong itches of neurogenic origin. EFFECT: broadened arsenal of agents. 10 cl, 6 comp, 1 dwg



RU 2 146 519 C1

RU 2 146 519 C1

Настоящее изобретение относится к применению антагониста вещества Р для получения фармацевтической композиции для лечения некоторых заболеваний кожи неврогенного происхождения.

Более конкретно эта композиция позволяет лечить местным путем при введении орально или инъекциями лишаи, например, красный плоский лишай и пигментированные лишаи, чесух, например активных пруриго, диффузного нейродермита или пруриго Гебры, или детской папулезной крапивницы, или чесухи Хайда, зудящих токсикодермий и серьезных зудов неврогенного происхождения, особенно у больных гемодиализом, или СПИДом, холестатическим или желчным зудом. Зудящие токсикодермии являются, в частности, следствием абсорбции лекарственного средства, эти болезни очень отличаются от крапивной лихорадки и не дают никакой контактной реакции.

До настоящего времени красный плоский лишай и пигментированный лишай лечили с помощью кортикоидов местно или пуватерапией. Кортикоиды, разумеется, являются очень эффективными для ослабления симптомов, но к сожалению, они дают побочные эффекты, часто очень сильно влияющие на состояние здоровья в отрицательную сторону, например, атрофии, инфекции, главным образом грибковые и бактериальные. Пуватерапия представляет собой локальное облучение большой кожи УФА после абсорбции фотосенсибилизирующего вещества (псоралена). Эта методика дает серьезные недостатки фотостарения, могущие вызвать, чаще всего рак кожи. Кроме того, это лечение не является амбулаторным, оно вынуждает больных находиться обычно в специализированном центре в течение всего лечения, что очень стесняет и ограничивает их профессиональную активность.

Пруриго также лечат кортикоидами локально, пуватерапией или талидомидом. Местные кортикоиды и пуватерапия имеют указанные выше недостатки. Основным недостатком талидомида является его тератогенность, что препятствует его применению беременным женщинам. Кроме того, его очень регламентированное предписание (ограниченное больничными врачами) ограничивает его применение.

Зудящие токсикодермии в настоящее время лечат с помощью местных кортикоидов и/или антигистаминными препаратами: лечение ими имеет, следовательно, те же самые недостатки, что указаны выше.

Сильные зуды также лечат местными кортикоидами с теми же недостатками, которые были указаны выше.

Объектом настоящего изобретения, следовательно, является применение в фармацевтически или дерматологически приемлемой среде одного или нескольких антагонистов веществ Р, позволяющих эффективно лечить некоторые заболевания кожи, полностью устраняя указанные выше недостатки.

Вещество Р представляет собой химическое полипептидное соединение, вырабатываемое и выделяемое нервным окончанием. Оно является частью семейства тахикининов. Вещество Р, в частности,

участвует в передаче боли и в заболеваниях центральной нервной системы, таких как состояние тревоги, шизофрения, в респираторных и воспалительных заболеваниях, в желудочно-кишечных заболеваниях, в ревматических заболеваниях и в некоторых кожных заболеваниях, например, экземе, псориазе, крапивнице и контактных дерматитах.

Известно применение антагонистов вещества Р для лечения этих заболеваний. С этой целью можно сослаться на документы: патенты США 4472305, 4839465, европейские заявки EP-A-101929, EP-A-333174, EP-A-336230, EP-A-394989, EP-A-443132, EP-A-498069, EP-A-515681, EP-A-517589, международную заявку WO-A-92/22569, британскую заявку GB-A-2216529, европейские заявки EP-A-360390, EP-A-429366, EP-A-430771, EP-A-499313, EP-A-514273, EP-A-514274, EP-A-514275, EP-A-514276, EP-A-520555, EP-A-528495, EP-A-532456, EP-A-545478, EP-A-558156, международные заявки WO-A-90/05525, WO-A-90/05729, WO-A-91/18878, WO-A-18899, WO-A-92/12151, WO-A-92/15585, WO-A-92/17449, WO-A-92/20676, WO-A-93/00390, WO-A-93/00331, WO-A-93/01159, WO-A-93/01169, WO-A-93/01170, WO-A-93/06099, WO-A-93/09116, европейскую заявку EP-A-522808, международные заявки WO-A-93/01165, WO-A-93/10073 и WO-A-94/08997.

Однако до настоящего времени никто не предлагал лечить лишаи, пруриго, зудящие токсикодермии, сильные зуды нервного происхождения с помощью антагонистов вещества Р.

В некоторых документах, приведенных выше, а также в японских патентах JP-05-339240 и JP-06-199892 описано большое количество заболеваний, которые могут быть вылечены композициями, содержащими антагонисты вещества Р и, среди других, некоторые кожные заболевания, называемые также дерматозами. Изобретение относится к симптоматическому лечению (зуды, раздражения) дерматоза, а не к лечению самой болезни. Итак, изобретение относится к применению антагониста вещества Р для лечения дискомфорта, ассоциированного с некоторыми дерматозами, в частности, экземы и атопического дерматита, а не к лечению других признаков этих дерматозов (пузырьки, эритема и т.п.).

Кроме того, кожные болезни, перечисленные в этих документах, являются аллергическими, а не заболеваниями неврогенного происхождения. Итак, изобретение не относится к лечению аллергий. Действительно, аллергия является иммунологическим процессом, который происходит только при наличии аллергена и который касается только некоторых чувствительных субъектов, тогда как болезни неврогенного происхождения касаются любого индивидуума.

Следовательно, приведенные выше документы не описывают и не предлагают применение антагонистов вещества Р для лечения симптомов неврогенного происхождения.

Итак, объектом настоящего изобретения

является применение по крайней мере одного антагониста вещества Р для получения фармацевтической или дерматологической композиции для лечения лишаев, пруриго, зудящих токсодермий и сильных зудов неврогенного происхождения.

Композиция согласно изобретению содержит фармацевтически или дерматологически приемлемую среду, т. е. среду, совместимую с тканями, слизистыми, кожей, ногтями и волосами. Итак, композиция, содержащая один или несколько антагонистов вещества Р, может быть введена инъекцией, глотанием или нанесена на кожу, например, лицо, шею, волосы, ногти, большие складки или на любую другую зону кожи тела, на слизистые (рта, щек, десен, половых органов, анальную).

Для того, чтобы вещество было признано антагонистом вещества Р, оно должно отвечать следующим характеристикам:

- иметь фармакологическую активность антагониста вещества Р, т.е. вызывать фармакологический связанный ответ в по крайней мере одном из двух следующих тестов:

вещество-антагонист должно снижать экстравазацию плазмы через стенку сосуда, вызванную капсацином или нервной стимуляцией, распространяющей нервные импульсы по аксону в сторону, противоположную нормальной, или же

- вещество-антагонист должно вызывать ингибирование сокращения гладких мышц, вызванное введением вещества Р.

Антагонист вещества Р, кроме того, может иметь селективное сродство к NK1 рецепторам тахикининов.

Антагонист вещества Р изобретения может быть функциональным или рецепториальным, т. е. ингибировать синтез и/или высвобождение вещества Р, или препятствовать его фиксации, и/или модулировать его действие.

Антагонист вещества Р изобретения может быть, например, пептидом или непептидным производным, и более точно, соединением, содержащим азотистый, сурный или кислородсодержащий гетероцикл, или соединением, содержащим атом азота, непосредственно или непосредственно связанный с бензольным циклом.

В изобретении можно использовать, например, в качестве пептидного антагониста вещества Р, сендид и спантид 11.

Сендид соответствует формуле:

Tyr D-Phe Phe D-His Leu Met NH₂,

в которой

Tyr означает тирозин,

D-Phe означает D-фенилаланин,

Phe означает фенилаланин,

D-His означает D-гистидин,

Leu означает лейцин,

Met означает метионин.

Спантид 11 соответствует формуле:

D-NicLys Pro 3-Pal Pro D-Cl₂Phe Asn D-Trp

Phe D-Trp

Leu NleNH₂,

в которой

D-Nic Lys означает никотинат D-лизина,

Pro означает пролин,

3-Pal означает 3-пиридил-аланин,

D-Cl₂-Phe означает

D-дихлорфенилаланин,

Asp означает аспарагин,

D-Trp означает D-триптофан,

Phe означает фенилаланин,

Leu означает лейцин,

Nle означает нор-лейцин.

Можно также использовать в изобретении в качестве пептидных антагонистов вещества Р пептиды, описанные в патентах США N 4472305, 4839465, европейских заявках EP-A-101929, EP-A-333174, EP-A-336230, EP-A-394989, EP-A-443132, EP-A-498069, EP-A-515681, EP-A-517589, международной заявке WO-A-92/22569 и британской заявке GB-A-2216529.

Непептидные антагонисты вещества Р, используемые в изобретении, являются, например, соединениями, содержащими гетероатом, связанный непосредственно или непосредственно с бензольным циклом или находящийся в гетероцикле. В частности, этот гетероатом является атомом кислорода, азота или серы.

В качестве гетероциклического соединения, содержащего атом азота можно использовать в изобретении соединения, описанные в следующих документах: европейских заявках EP-A-360390, EP-A-429366, EP-A-430771, EP-A-499313, EP-A-514273, EP-A-514274, EP-A-514275, EP-A-514276, EP-A-520555, EP-A-528495, EP-A-532456, EP-A-545478, EP-A-558156, международных заявках WO-A-90/05525, WO-A-90/05729, WO-A-91/18878, WO-A-91/18899, WO-A-92/12151, WO-A-92/15585, WO-A-92/17449, WO-A-92/20676, WO-A-93/00330, WO-A-93/00331, WO-A-93/01159, WO-A-93/01169, WO-A-93/01170, WO-A-93/06099, WO-A-93/09116, WO-A-94/08997.

В частности, соединением, содержащим по крайней мере один азотистый гетероцикл, является производное 2-трицикпил-2-аминоэтана, производное спиролактама, производное хинуклидина, азациклическое производное, производное аминопирролидина, производное пиперидина, аминазагетероцикл, производное изоиндола.

Соединения, содержащие атом серы или кислорода, используемые в изображении, являются, например, кислород или серусодержащими гетероциклическими соединениями, такими как производные фурана, производные бензофурана, производные тиофена и производные бензотиофена, возможно содержащие азотистые заместители, такие как гетероциклические соединения, описанные в следующих документах: патенты США 4931459, 4910317 и европейская заявка EP-A-299457 и EP-A-299457 и более конкретно, алкокси- и/или арилкокситетразолилбензофуранкарбоксамиды или алкокси и/или арилкокситетразолилбензотиофенкарбоксамиды.

В качестве соединений, содержащих атом азота, непосредственно или непосредственно связанный с бензольным ядром, можно привести описанные в следующих документах: EP-A-522808, WO-A-93/10073 и WO-A-93/01165. В частности производные этилендиамина, например, N,N'-бис-ди-/3,5-диметилбензил-/этилендиамины или N,N'-бис-ди-/3,5-диметоксибензил-/этилендиамины

н. Эти соединения описаны в качестве промежуточных в реакциях в международной заявке WO-A-93/11338, поданной на имя заявителя.

Антагонисты вещества Р могут быть синтезированы или экстрагированы из природных продуктов (растительных или животных).

В композициях изобретения антагонист вещества Р может быть использован предпочтительно в количестве от 0,000001 до 5 мас.%, считая на массу всей композиции, и в частности в количестве от 0,0001 до 1 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Композиции согласно изобретению могут находиться в любой фармацевтически дозированной форме, обычно используемой для композиции, которая должна быть введена через желудок, в виде инъекции или нанесена на кожу или слизистую (см. чертеж).

Для местного нанесения композиция может находиться, например, в виде водных или масляных растворов или дисперсий типа лосьона или сыворотки, эмульсий с жидкой или полужидкой консистенцией типа молочка, полученных при диспергировании жировой фазы в водной фазе (М/В) или наоборот (В/М), или суспензий или эмульсий с мягкой консистенцией типа крема или геля, водных или безводных, микроэмульсий или еще микрокапсул, микрочастиц, или дисперсий пузырьков ионного и/или неионного типа. Эти композиции получают по обычным методикам.

Она также может быть использована на коже, покрытой волосами, в виде растворов, водных, спиртовых или водно-спиртовых, или еще в виде кремов, гелей, эмульсий, муссов или еще в виде композиций для аэрозоля, содержащих также пропульсирующий агент под давлением.

Для инъекций композиция может находиться в виде лосьона, водного, масляного, или в виде сыворотки.

Для введения в желудок, композиция может находиться в виде капсул, сиропов, гранул или таблеток.

Количества различных компонентов композиций согласно изобретению являются такими, какие обычно используют в рассматриваемых областях.

Эти композиции представляют собой, например, очищающие кремы, защитные кремы, кремы для лечения и ухода за кожей лица, рук, ног, для больших анатомических складок или для тела, молочка для тела, для защиты или ухода за ним, лосьонов, гелей или муссов для ухода за кожей или слизистой, например, очищающих лосьонов или дезинфицирующих лосьонов, композиций для ванны, композиций, содержащих бактерицидный агент.

Композиции согласно изобретению также могут состоять из твердых препаратов, представляющих собой очищающее мыло или тубики.

Композиции также могут быть упакованы в виде аэрозольной композиции, содержащей также разбрызгивающий агент под давлением.

Когда композиция изобретения представляет собой эмульсию, пропорция жировой фазы может составлять от 5 до 80 мас.%, предпочтительно 5-50 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Масла, воски, эмульгаторы и соэмульгаторы, используемые в композиции в виде эмульсии, выбраны среди обычно используемых в области косметики. Эмульгаторы и соэмульгаторы находятся в композиции в количестве от 0,3 до 30 мас.%, предпочтительно 0,5-20 мас.% по отношению к общей массе композиции. Кроме того, эмульсия может содержать липидные пузырьки.

Когда композиция является масляным раствором или гелем, количество масла может достигать до 90 мас.% от всей композиции.

Обычно фармацевтическая или дерматологическая композиция согласно изобретению может также содержать обычные вспомогательные вещества для рассматриваемых областей, такие как гидрофильные и липофильные желирующие агенты, консерванты, антиоксиданты, растворители, отдушки, наполнители, фильтры, абсорбенты запаха и красители. Количества этих различных вспомогательных веществ являются такими, которые обычно используют в области косметики, например, от 0,01 до 10% от массы всей композиции. Эти вспомогательные вещества, в зависимости от их природы, могут быть введены в жировую фазу, в водную фазу и/или в липидные сферы.

В качестве масел, используемых в изобретении, можно привести минеральные масла (вазелиновое масло), растительные масла (жидкая фракция масла сального дерева, подсолнечное масло), животные масла (пергидросквален), синтетические масла (пурцеллиновое масло), силиконовые масла или воска (циклометикон) и фторированные масла (простые перфторполиэфир). Можно прибавлять к этим маслам жирные спирты и жирные кислоты (стеариновую кислоту). Также можно использовать воска, например, пчелиный воск, воск карнаубы или парафин.

В качестве эмульгаторов, используемых в изобретении, можно привести, например, стеарат глицерина, полисорбат 60 и смесь ПЭГ-6/ПЭГ-32/Гликоль Стеарат, продаваемый под названием Тефоз[®] 63 фирмой Гаттефоссе.

В качестве растворителей, используемых в изобретении, можно привести низшие спирты, например, этанол и изопропанол, пропиленгликоль.

В качестве желирующих гидрофильных агентов можно назвать карбоксивиниловые полимеры (карбомер), акриловые сополимеры, такие как сополимеры акрилатов (алкилакрилатов, полиакриламида, полисахариды, такие как оксипропилцеллюлоза, природные смолы и глины, а в качестве липофильных желирующих агентов можно назвать модифицированные глины, например, бентониты, металлические соли жирных кислот, например, стеараты алюминия, и гидрофобный оксид кремния.

Кроме того, можно вводить гидрофильные активные агенты, например, протеины или гидролизаты протеина, аминокислоты, полиолы, мочевины, сахара и производные сахаров, витамины, крахмал, растительные экстракты (Aloe Vera) и оксикислоты (лимонную, молочную, гликолевую, винную).

Можно еще вводить липофильные активные агенты, например, ретинол (витамин А) и ретиноидные производные, например, ретиновую кислоту 13-цис- или транс-, токоферол (витамин Е) и его производные, незаменимые жирные кислоты, керамиды, эфирные масла, салициловую кислоту и ее производные (5-н-октаноилсалициловую). Салициловые кислоты, молочная, уксусная и т.п. кислоты служат, например, антисептиками.

Следующие композиции иллюстрируют изобретение: указанные пропорции являются массовыми процентами.

Композиция 1: Дезинфицирующий лосьон для лица или слизистых
N,N'-бис-ди-/3,5-диметоксибензил/-этиленд
иамин - 5,00

Антиоксидант - 0,05
Изопропанол - 40,00
Консервант - 0,30
Вода - до 100%

Эта композиция может быть использована как для лечения красного плоского или пигментированных лишаяев, и для зудящих токсикодермий.

Композиция 2: Гель для лица или тела для лечения плоского лишая

N,N'-бис-ди-/3,5-диметоксибензил/-этиленд
иамин - 0,05

Оксипропилцеллюлоза (Клусел Н,
продаваемый фирмой Геркулес) - 1,00
Салициловая кислота - 1,00
Изопропанол - 40,00
Антиоксидант - 0,05
Консервант - 0,30
Вода - до 100%

Композиция 3: Крем (эмульсия
масло-в-воде) для лечения сильных зудов
N,N'-бис-ди-/3,5-диметоксибензил/-этиленд
иамин - 0,2

Стеарат глицерина - 2,00
Молочная кислота /уксусная кислота - 1,00
Полисорбат 60 (Твин 60, продаваемый
фирмой АйСиАй) - 1,00
Стеариновая кислота - 1,40
Триэтаноламин - 0,70
Карбомер - 0,40
Силиконовое масло - 12,00
Пергидросквален - 12,00
Антиоксидант - 0,05
Отдушка - 0,5
Консервант - 0,30
Вода - до 100%

Композиция 4: Гель для лечения лишаяев
Сендид - 5,00

Оксипропилцеллюлоза (Клусел Н) - 1,00
Антиоксидант - 0,05
Изопропанол - 40,00
Консервант - 0,30
Вода - до 100%

Композиция 5: Крем (эмульсия
масло-в-воде) для зудов заднего прохода
Септид 11 - 5,0

Сополиол цетилдиметикона - 2,50
NaCl - 0,60
NaOH - до pH 5
Циклометикон - 18,0

Полипропиленгликольмиристиловый
простой эфир с 3 молями пропиленгликоля -
6,00

Глицерин - 3,00
Консервант - 0,20
Вода - до 100%

Композиция 6: Крем (эмульсия

масло-в-воде) для лечения сильных зудов

Эта композиция отличается от композиции
3 наличием 0,05% лидокаина вместо 1%
молочной/уксусной кислот.

Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция для
лечения симптомов в виде зуда и/или
раздражения, лишаяев, пруриго, зудящих
токсикодермий и сильных зудов невrogenного
происхождения, содержащая антагонист
вещества Р, отличающаяся тем, что содержит
антагонист вещества Р в количестве 0,000001
- 5 мас.% по отношению к общей массе
композиции и фармацевтически приемлемую
среду, а также обычные вспомогательные
вещества.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем,
что композиция является дерматологической.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем,
что антагонист вещества Р выбран среди
пептидов и соединений, содержащих по
крайней мере один гетероцикл, и азотистых
соединений, содержащих бензольный цикл.

4. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся
тем, что пептид является сендидом или
спантидом 11.

5. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся
тем, что соединение, содержащее по крайней
мере один гетероцикл, является
азотсодержащим гетероциклическим
соединением, выбранным среди производных
2-трицикпил-2-аминоэтана, производных
спиролактама, производных хинуклидина,
азабициклических производных, производных
аминопирролидина, производных пиперидина,
аминоазагетероциклов, производных
изоиндола.

6. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся
тем, что соединение, содержащее по крайней
мере один гетероцикл, является кислород-
или серусодержащим гетероциклическим
соединением, выбранным среди производных
фурана, производных бензофурана,
производных тиофена и производных
бензотиофена, и, например,
тетразолил-бензофуранкарбоксамидов или
тетразолил-бензотиофенкарбоксамидов.

7. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся
тем, что азотсодержащее соединение с по
крайней мере одним бензольным циклом
является производным этилендиамина.

8. Композиция по любому из пп.1-7,
отличающаяся тем, что антагонист вещества
Р используют в количестве 0,0001 - 0,1 мас.%
по отношению к общей массе композиции.

9. Композиция по любому из пп.1-8,
отличающаяся тем, что композиция
представляет собой водный, масляный или
водно-спиртовой раствор, эмульсию
вода-в-масле, эмульсию масло-в-воде,
микроэмульсию, водный гель, безводный
гель, сыворотку, дисперсию пузырьков,
микрокапсулы или микрочастицы.

10. Композиция по любому из
предшествующих пунктов, отличающаяся тем,
что композиция содержит по крайней мере
один активный агент, выбранный среди
протеинов, гидролизатов протеина,
аминокислот, полиолов, мочевины, сахаров,
производных сахаров, витаминов, крахмала,
растительных экстрактов, оксикислот,
ретиноидов, незаменимых жирных кислот,
церамидов, эфирных масел, салициловой
кислоты и ее производных.