РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 554 482**(13) **C2**

(51) МПК
*A61K 31/198* (2006.01)
*A61P 17/00* (2006.01)

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2012102826/15, 01.07.2010**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
**01.07.2010**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
**01.07.2009 FR 0954497**

(43) Дата публикации заявки: **10.08.2013** Бюл. № **22**

(45) Опубликовано: **27.06.2015** Бюл. № **18**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO2005074910 A1 18. 08. 2005. JP11209285 A 08.03.1999. US2003008018 A1 09.01.2003. WO2008152065 A1 18.12.2008. WO2007076055 A2 05.07.2007. СКРИПКИН Ю.К. Кожные и венерические болезни. М. 2000. "Триада-Х". стр. 292-300,361-373,389-396, 458-463. UEHARA A. et al. Neutrophil serine proteinases activate human nonepithelial cells to produce inflammatory** (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **01.02.2012**

(86) Заявка PCT:
**EP 2010/059401 (01.07.2010)**

(87) Публикация заявки PCT:
**WO 2011/000930 (06.01.2011)**

Адрес для переписки:
**197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-ПАТЕНТ", В.В.Дощечкиной**

(72) Автор(ы):
**ДЕШЕЛЕТТ Коринн (FR),**
**КАСТЕКС РИЗЗИ Натали (FR),**
**БОНЗОМ Литиция (FR)**

(73) Патентообладатель(и):
**ПЬЕР ФАБР ДЕРМО-КОСМЕТИК (FR)**

## (54) L-СЕРИН ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ КОЖИ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к дерматологии, и может быть использована для предупреждения и/или лечения зуда кожи. Она включает в себя применение L-серина в качестве лекарственного средства, фармацевтическую композицию, содержащую L-серин, а также дермато-косметическую композицию, содержащую L-серин в качестве единственного активного агента, термальную воду Avéne, глицерин и косметически приемлемый носитель. При этом концентрация L-серина в композиции составляет от 0,01% до 10% по массе по отношению к общей массе композиции. Более предпочтительно, чтобы концентрация составляла от 0,5% до 3% по массе по отношению к общей массе композиции. Группа изобретений



RU 2554482 C2

RU 2554482 C2

обеспечивает эффективность применения. 3 н. и 5 з.п. ф-лы, 2 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):
cytokines through protease-activated receptor 2. J Immunol. 2003 Jun 1;170(11):5690-6

RU 2554482 C2

RU 2554482 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 554 482**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
*A61K 31/198* (2006.01)
*A61P 17/00* (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012102826/15, 01.07.2010**

(24) Effective date for property rights:
**01.07.2010**

Priority:
(30) Convention priority:
**01.07.2009 FR 0954497**

(43) Application published: **10.08.2013** Bull. № **22**

(45) Date of publication: **27.06.2015** Bull. № **18**

(85) Commencement of national phase: **01.02.2012**

(86) PCT application:
**EP 2010/059401 (01.07.2010)**

(87) PCT publication:
**WO 2011/000930 (06.01.2011)**

Mail address:
**197101, Sankt-Peterburg, a/ja 128, "ARS-PATENT", V.V.Doshchechkinoj**

(72) Inventor(s):
**DEShELETT Korinn (FR),**
**KASTEKS RIZZI Natali (FR),**
**BONZOM Lititsija (FR)**

(73) Proprietor(s):
**P'ER FABR DERMO-KOSMETIK (FR)**

RU 2554482 C2

# (54) L-SERINE APPLICABLE AS THERAPEUTIC AGENT FOR PREVENTING AND/OR TREATING INFLAMMATORY SKIN RESPONSES

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, namely to dermatology, and can be used for preventing and/or treating skin itching. It involves using L-serine as a therapeutic agent, a pharmaceutical composition containing L-serine, as well as a dermato-cosmetic composition containing L-serine as a single active agent, Avene Thermal Spring Water, glycerine and a cosmetically acceptable carrier. The L-serine concentration in the composition makes from 0.01 wt % to 10 wt % in relation to the total weight of the composition. More preferentially, the concentration makes 0.5 wt % to 3 wt % in relation to the total weight of the composition.

EFFECT: group of inventions provides the effectiveness of application.

8 cl, 2 tbl, 3 ex

RU 2554482 C2

Настоящее изобретение относится к применению L-серина в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительной реакции кожи, вызванной гиперэкспрессией/гиперактивацией рецепторов PAR2, и, в частности, к дермато-косметической композиции, содержащей L-серин, термальную воду Avene, глицерин и косметически приемлемый носитель.

Активируемый протеазами рецептор 2 (PAR2) связан с патофизиологией некоторых заболеваний, сопровождающихся воспалительными реакциями (Rattenholl A et al.; Drug News Perspect; 2008 Sep; 21(7):369-81).

PAR2 принадлежит суперсемейству 7-трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белками, но имеет уникальный путь активации. Действительно, PAR2 активируется сериновыми протеазами, такими как трипсин, триптаза и факторы Xa и VIIa. В результате расщепления указанными протеазами внеклеточной части рецептора появляется новый аминоконцевой домен (SLIGKV), который действует как лиганд, "прикрепленный" к рецептору: он связывается сам с собой на внеклеточной петле 2 и подвергается самоактивации.

PAR2 экспрессируется различными типами клеток кожи: кератиноцитами, миоэпителиальными клетками потовых желез, волосяных фолликулов, дендритными клетками кожи и эндотелиальными клетками собственной пластинки слизистой оболочки и дермы (Steinhoff et al., Exp Dermatol.; 1999 Aug; 8(4):282-94).

В меланоцитах не экспрессируется указанный рецептор, несмотря на то что PAR2 играет важную роль в процессе пигментации, обеспечивая перенос меланина от меланоцитов к кератиноцитам (Seiberg et al., Exp Cell Res.; 2000 Jan 10; 254(1):25-32). Сериновые протеазы, производимые в эпидермисе, обладают хемотаксическим действием, вызывающим привлечение лейкоцитов в кожу. Они также вовлечены в регуляцию гомеостаза, митогенеза и эпидермальной дифференцировки и модулируют барьерную функцию кожи. Более того, сериновые протеазы вносят вклад в патофизиологию кожных заболеваний, связанных с воспалением, иммунной защитой организма, канцерогенезом, фиброзом и нервной стимуляцией.

Активность сериновых протеаз в физиологии и патофизиологии кожи частично связана с PAR. Действительно, при воспалительных заболеваниях кожи, таких как атопический дерматит, плоский лишай и псориаз, наблюдается гиперэкспрессия PAR2 в эпидермисе, дерме и сосудах (Steinhoffe et al., Exp Dermatol; 1999 Aug; 8(4):282-94).

PAR2 также связан с возникновением зуда у пациентов, страдающих атопическим дерматитом (Steinhoff et al., J Neurosci. 2003 Jul 16:23(15):6176-80).

Активация PAR2 протеазой типа трипсина вызывает продукцию IL-8 кератиноцитами (HaCaT) (Hou et al., Immunology, 1998, 94:356-362). Было показано, что у субъектов с чувствительной кожей наблюдается гиперактивация PAR2. Последствием гиперактивации PAR2 в чувствительных нервных волокнах является ощущение дискомфорта кожи. Более того, последствием гиперактивации PAR2 в кератиноцитах является воспаление и восстановление нарушенной барьерной функции (сниженной секреции ламеллярных телец) (Hachem JP et al., J Invest Dermatol.; 2006 Sep; 126(9):2074-86.).

Таким образом, существует подлинная необходимость в разработке активных агентов, снижающих экспрессию и/или активность PAR2.

Заявители неожиданно обнаружили, что L-серин, L-аспарагин и/или L-валин обеспечивают ингибирование экспрессии/активации PAR2.

Таким образом, настоящее изобретение относится к L-серину, и/или L-аспарагину, и/или L-валину для применения в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительной реакции кожи, вызванной гиперэкспрессией и/или

гиперактивацией PAR2.

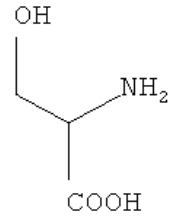
Преимущественно настоящее изобретение относится к L-серину для применения в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительной реакции кожи, вызванной гиперэкспрессией и/или гиперактивацией PAR2.

Преимущественно воспалительная реакция кожи, вызванная гиперэкспрессией и/или гиперактивацией PAR2, является причиной воспалительной патологии кожи, выбранной из группы, включающей атопический дерматит, плоский лишай, псориаз, зуд, себорейный дерматит, розацею, купероз и кожную гиперчувствительность.

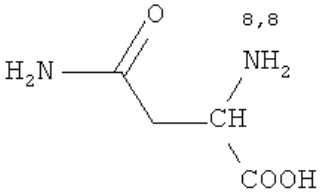
Таким образом, настоящее изобретение преимущественно относится к L-серину, и/или L-аспарагину, и/или L-валину для применения в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительной патологии кожи, выбранной из группы, включающей атопический дерматит, плоский лишай, псориаз, зуд, себорейный дерматит, розацею, купероз и кожную гиперчувствительность.

L-серин представляет собой C3 α-аминокислоту, гидроксилированный гомолог аланина.

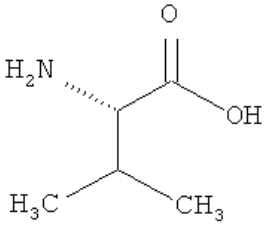
L-серин представляет собой гидроксилированную алифатическую аминокислоту с систематическим названием 2-амино-3-оксипропионовая кислота, имеющую следующую формулу:




L-аспарагин (или амид аминоянтарной кислоты) представляет собой незаряженную и гидрофильную полярную α-аминокислоту, являющуюся производным аспарагиновой кислоты и имеющую следующую формулу:




L-валин представляет собой неполярную и гидрофобную α-аминокислоту, имеющую следующую формулу:




"Гиперэкспрессия PAR2" означает, что указанные рецепторы экспрессируются в большем количестве, чем при нормальных физиологических условиях.

"Гиперактивация PAR2" означает, что указанные рецепторы проявляют большую активность, чем при нормальных физиологических условиях.

Таким образом, L-серин, и/или L-аспарагин, и/или L-валин применяются для ингибирования PAR2.

"Ингибирование PAR2" означает ингибирование и/или снижение экспрессии PAR2 наряду с ингибированием и/или снижением активности PAR2.

В контексте настоящего изобретения термины "предупреждать" и "предупреждение" означают избежание возникновения заболевания, нарушения или одного или более признаков и/или симптомов.

Преимущественно L-серин, и/или L-аспарагин, и/или L-валин используются в комбинации с термальной водой Avène.

Предпочтительно L-серин используется в комбинации с термальной водой Avène.

Термальная вода Avène имеет следующий состав:

| Состав, мг/л | Avène |
|---|---|
| Хлориды | 5,4 |
| Бикарбонаты | 226,7 |
| Гидрокарбонаты | |
| Сульфаты | 13,1 |
| Силикаты | |
| Оксид кремния | 14 |
| Нитраты | |
| Кальций | 42,7 |
| Магний | 21,2 |
| Натрий | 4,8 |
| Калий | 0,8 |
| Железо | 0,005 |
| Селен | 0,005 |
| Кремний | |
| Цинк | 0,02 |
| Медь | 0,005 |
| Сухой остаток | 207 |
| Содержание минералов | Низкое |
| pH | 7,5 |
| Осмолярность | Гипотонический |

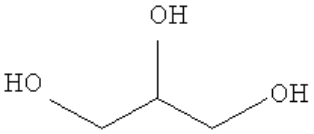
Преимущественно L-серин, и/или L-аспарагин, и/или L-валин используются в комбинации с глицерином.

Предпочтительно L-серин используется в комбинации с глицерином.

Еще более предпочтительно L-серин, и/или L-аспарагин, и/или L-валин используются в комбинации с термальной водой Avène и глицерином.

Предпочтительно L-серин используется в комбинации с термальной водой Avène и глицерином.

Глицерин, или глицерол, относится к пропан-1,2,3-триолу следующей формулы:




Предпочтительно L-серин, и/или L-аспарагин, и/или L-валин используются в концентрации более 30 мкМ, предпочтительно более 50 мкМ, более предпочтительно в концентрации более 80 мкМ и особо предпочтительно в концентрации более 100 мкМ.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей L-серин, и/или L-аспарагин, и/или L-валин, для применения в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительной реакции кожи, вызванной гиперэкспрессией и/или гиперактивацией PAR2.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей L-серин для применения в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения воспалительной реакции кожи, вызванной гиперэкспрессией и/или гиперактивацией PAR2.

Предпочтительно указанная композиция представляет собой дерматологическую композицию.

Особо предпочтительно указанная композиция представляет собой композицию для местного применения.

"Местное применение" относится к нанесению непосредственно на кожу.

Преимущественно фармацевтическая композиция также включает термальную воду Avène и/или глицерин, предпочтительно в отсутствие любого другого активного агента, обладающего противовоспалительным действием, и особо предпочтительно в отсутствие любого другого активного агента.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения L-серин, и/или L-аспарагин, и/или L-валин представляют собой единственные активные агенты композиции, обладающие противовоспалительным действием, и особо предпочтительно представляют собой единственные активные агенты.

Предпочтительно L-серин представляет собой единственный активный агент композиции, обладающий противовоспалительным действием, и особо предпочтительно представляет собой единственный активный агент.

Согласно конкретному варианту реализации изобретения композиция согласно настоящему изобретению может также содержать активные агенты, предназначенные, в частности, для предупреждения и/или лечения кожных повреждений.

Предпочтительно композиция согласно настоящему изобретению применяется в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения чувствительной кожи.

В целом, чувствительную кожу определяют по особой реактивности кожи.

Указанная реактивность кожи, как правило, выражается в проявлении признаков дискомфорта в ответ на контакт субъекта с возбуждающим фактором, который может иметь различную природу. Указанным фактором может являться нанесение косметического продукта на поверхность чувствительной кожи, потребление определенной пищи, подвержение внезапным перепадам температуры, загрязнение воздуха и/или воздействие ультрафиолетового или инфракрасного излучения. Также существуют сопутствующие факторы, такие как возраст и тип кожи. Например, чувствительная кожа более часто встречается у субъектов с сухой или жирной кожей по сравнению с имеющими нормальную кожу субъектами. В контексте настоящего изобретения чувствительная кожа включает раздражимую и нетолерантную кожу.

Нетолерантная кожа представляет собой кожу, которая реагирует появлением ощущения нагрева, стеснения, покалывания и/или покраснением на различные факторы, такие как нанесение косметических или дерматологических продуктов или мыла. В целом указанные признаки связаны с эритемой и с гиперсеборейной или акнетической или даже розацейной кожей с сухими бляшками или без них.

Раздражимая кожа представляет собой кожу, которая реагирует появлением зуда, то есть раздражения или жжения, на различные факторы, такие как окружающая среда, эмоции, пища, ветер, трение, бритье, жесткая вода с высокой концентрацией кальция, колебания температуры, влажность и т.д.

Преимущественно воспалительная реакция кожи, вызванная гиперэкспрессией и/или гиперактивацией рецепторов PAR2, является причиной воспалительной патологии кожи, где указанная патология предпочтительно выбрана из группы, включающей атопический дерматит, плоский лишай, псориаз, зуд, себорейный дерматит, розацею, купероз и кожную гиперчувствительность.

Таким образом, настоящее изобретение преимущественно относится к

фармацевтической композиции, содержащей L-серин, и/или L-аспарагин, и/или L-валин, для применения в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения патологии, выбранной из группы, включающей атопический дерматит, плоский лишай, псориаз, зуд, себорейный дерматит, розацею, купероз и кожную гиперчувствительность.

Атопический дерматит описывается как заболевание, связанное с нарушением метаболизма липидов рогового слоя и, в частности, церамидов. Указанная патология выражается в форме относительно хронического ксероза, распространяющегося на большую часть тела, сопровождающегося воспалением и местными высыпаниями, вызывающими зуд.

Псориаз также представляет собой хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание кожи, которое поражает 2% популяции. Указанное заболевание характеризуется аномальным ростом эпидермальных клеток, связанным с воспалительной реакцией.

Плоский лишай, имеющий разнообразные внешние проявления, представляет собой аутоиммунное заболевание, вероятно, связанное со стрессом. Оно начинается внезапно наподобие аллергии: кожа покрывается экзематозными сквамозными папулами, вызывающими зуд. Плоский лишай может быть генерализованным или же ограничивается малыми участками кожи. Высыпания плоского лишая могут сопровождаться мышечной или ревматической болью. Заболевание может длиться в течение 12-15 месяцев.

Себорейный дерматит представляет собой дерматоз кожи лица и головы, который характеризуется красными пятнами с нечеткими контурами с тонкими неприлипающими чешуйками.

Розацея представляет собой изначально доброкачественное, неизлечимое кожное заболевание, которое проявляется как хроническое покраснение носа и щек и иногда подбородка и лба. Указанные симптомы сопровождаются ощущением покалывания, в частности, вокруг глаз.

Купероз представляет собой перманентное покраснение выпуклых участков лица (носа, щек, лба, подбородка…), иногда с видимыми невооруженным глазом мелкими сосудами.

Предпочтительно композиция согласно настоящему изобретению содержит от 0,01% до 10% по массе L-серина, и/или L-аспарагина, и/или L-валина по отношению к общей массе композиции и предпочтительно от 0,5% до 3% L-серина, и/или L-аспарагина, и/или L-валина по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно композиция согласно настоящему изобретению содержит от 0,01% до 10% по массе L-серина по отношению к общей массе композиции и предпочтительно от 0,5% до 3% L-серина по отношению к общей массе композиции.

Композиция согласно изобретению может быть изготовлена в форме для наружного применения, для перорального, подкожного введения, введения путем инъекции, ректального или генитального введения.

Предпочтительно композиция согласно изобретению изготовлена в форме для местного применения.

Композиции согласно изобретению могут быть предложены во всех лекарственных формах, обычно используемых в соответствии с желаемым способом введения.

Носитель может иметь различную природу в соответствии с типом желаемой композиции.

Более конкретно в случае композиций, предназначенных для наружного применения, носитель может представлять собой водные, водно-спиртовые или масляные растворы,

дисперсии в форме растворов или дисперсии в форме лосьона или сыворотки, жидкие эмульсии или молочные полужидкие эмульсии, кремообразные суспензии или эмульсии, водные или безводные гели, микроэмульсии, микрокапсулы, микрочастицы или ионные и/или неионные везикулярные дисперсии. Указанные композиции готовят в соответствии со стандартными методами.

Указанные композиции могут, в частности, представлять собой крема для очищения, защиты, лечения или ухода за лицом, руками, ногами, большими анатомическими складками или телом (например, дневные крема, ночные крема, крема для удаления макияжа, крема-основы, солнцезащитные крема), средства макияжа, такие как жидкие тональные крема, молочко для удаления макияжа, молочко для защиты или ухода за телом, молочко после загара, лосьоны для ухода за кожей, гели и пены, такие как очищающие или дезинфицирующие лосьоны, солнцезащитные лосьоны, лосьоны для искусственного загара, композиции для душа, дезодорирующие композиции, содержащие бактерицидный агент, гели или лосьоны после бритья, крема-депилятории или композиции для предупреждения укусов насекомых.

Композиции согласно изобретению также могут быть представлены в виде твердых препаратов, представляющих собой мыла или очищающие средства в виде карандаша.

Указанные композиции также могут использоваться для волос в форме растворов, кремов, гелей, эмульсий, пены или в форме аэрозольных композиций, содержащих пропеллент под давлением.

Когда композиция согласно изобретению представляет собой эмульсию, содержание жирной фазы может варьировать от 5% до 80% по массе и предпочтительно от 5% до 50% по массе по отношению к общей массе композиции. Масла, эмульгаторы и вспомогательные эмульгаторы, используемые в композиции в форме эмульсии, выбраны из обычно используемых в области косметологии и/или дерматологии.

Содержание эмульгатора и вспомогательного эмульгатора может варьировать в композиции от 0,3% до 30% по массе, предпочтительно от 0,5% до 15% по массе, по отношению к общей массе композиции.

Когда композиция согласно изобретению представляет собой жирный гель, жировая фаза может составлять более 90% от общей массы композиции.

Косметическая и/или дерматологическая композиция согласно изобретению может также содержать вспомогательные вещества, обычно используемые в области косметологии, фармацевтики и/или дерматологии, такие как гидрофильные или липофильные желирующие агенты, гидрофильные или липофильные активные агенты, консерванты, антиоксиданты, растворители, отдушки, взвеси, фильтры, бактерицидные вещества, поглотители запаха и красители. Количество различных указанных вспомогательных веществ соответствует количеству, обычно используемому в соответствующей области, например, от 0,01% до 35% от общей массы композиции.

Указанные вспомогательные вещества могут вводиться в жировую фазу и/или в водную фазу, в соответствии с их природой.

В качестве примера жиров, которые могут использоваться согласно изобретению, можно привести минеральные масла, такие как, например, гидрогенизированный полиизобутен и минеральное (нефтяное) масло, растительные масла, такие как, например, жидкая фракция масла ши, подсолнечное и абрикосовое масло, животные жиры, такие как, например, пергидросквален, синтетические масла, в частности, пурцеллиновое масло, изопропилмиристат и этилгексилпальмитат, и фторированные масла, такие как, например, перфторполиэфиры. Также могут использоваться жирные спирты, жирные кислоты, такие как, например, стеариновая кислота, и такие как,

например, воска, в частности парафин, карнаубский воск и пчелиный воск. Силиконовые соединения, такие как силиконовые масла и, например, циклометикон и диметикон, воска, смолы и силиконовые полимеры также могут использоваться.

В качестве примера эмульгаторов, которые могут использоваться согласно изобретению, можно привести, например, стеарат глицерола, полисорбат 60, смесь цетилового и стеарилового спирта, оксиэтиленированного с помощью 33 моль оксида этилена, продаваемую под названием Sinnowax AO® (HENKEL), смесь PEG-6/PEG-32/ стеарат гликоля, продаваемую под названием Tefose® 63 (GATTEFOSSE), миристиловый эфир ППГ-3, силиконовые эмульгаторы, такие как цетил-диметикон сополиол и моно- или тристеарат сорбитана, стеарат ПЭГ-40 и оксиэтилированный моностеарат сорбитана (200E).

В качестве примера растворителей, которые могут использоваться согласно изобретению, можно привести низшие спирты, в частности этанол и изопропанол и пропиленгликоль.

В качестве примера гидрофильных желирующих агентов можно привести карбоксильные полимеры, такие как карбомер, акриловые сополимеры, такие как сополимеры акрилат/алкилакрилат, полиакриламиды, и, в частности, смесь полиакриламида, C13-14-изопарафина и лаурета-7, продаваемую под названием Sepigel 305® (SEPPIC), полисахариды, например производные целлюлозы, такие как гидроксиалкилцеллюлоза, и, в частности, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза, природные камеди, такие как гуаровая камедь, камедь рожкового дерева и ксантановая камедь, и глины.

В качестве примера липофильных желирующих агентов можно привести модифицированные глины, такие как бентониты, соли металлов жирных кислот, такие как стеараты алюминия и гидрофобный оксид кремния, или этилцеллюлоза и полиэтилен.

Гидрофильные активные агенты, которые могут использоваться, включают белки или белковые гидролизаты, аминокислоты, полиолы, в частности $C_2$-$C_{10}$-полиолы, такие как глицерол, сорбитол, бутиленгликоль и полиэтиленгликоль, мочевина, аллантоин, сахара и производные сахаров, водорастворимые витамины, крахмал и бактериальные или растительные экстракты, такие как экстракт алоэ вера.

Липофильные активные агенты, которые могут использоваться, включают ретинол (витамин A) и его производные, токоферол (витамин E) и его производные, церамиды, эфирные масла и неомыляемые вещества (токотриенол, кунжутное масло, гамма-оризанол, фитостеролы, сквалены, воска, терпены).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к косметическому применению L-серина, и/или L-аспарагина, и/или L-валина для ингибирования PAR2.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к косметическому применению L-серина для ингибирования PAR2.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу косметического и/или фармацевтического лечения для предупреждения и/или лечения воспалительной реакции кожи, вызванной гиперэкспрессией и/или гиперактивацией PAR2, включающему по меньшей мере один этап нанесения фармацевтической или косметической композиции согласно настоящему изобретению.

Этап нанесения может представлять собой, например, нанесение кремов, гелей, сывороток, лосьонов, молочка для удаления макияжа или композиций для применения после загара на кожу или сухие волосы, нанесение лосьона для волос на влажные волосы, шампуней или нанесение зубной пасты на десны.

Предпочтительно указанный способ представляет собой дерматологический способ, включающий по меньшей мере один этап нанесения на кожу дерматологической композиции, описанной выше.

Косметический и/или фармацевтический способ согласно изобретению может осуществляться путем местного нанесения, например, ежедневно, композиции согласно изобретению.

Способ согласно изобретению может включать единственный этап нанесения.

Согласно другому варианту реализации изобретения способ косметического лечения включает повторение этапа нанесения от двух до трех раз в день, или более, в целом, в течение продолжительного периода, по меньшей мере четырех недель, даже от четырех до 15 недель, с одним или более перерывами, в зависимости от конкретного случая.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к композиции, содержащей L-серин, и/или L-аспарагин, и/или L-валин, термальную воду Avène и глицерин и фармацевтически или косметически приемлемый носитель.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к композиции, содержащей L-серин, термальную воду Avène и глицерин и фармацевтически или косметически приемлемый носитель.

Преимущественно указанная композиция представляет собой дермато-косметическую композицию.

Предпочтительно указанная композиция не содержит другие активные агенты, обладающие противовоспалительным действием, и особо предпочтительно не содержит другие активные агенты.

Пример 1:

В качестве модели кератиноцитов использовали клеточную линию HaCaT. L-серин и L-аспарагин были получены из компании EVONIK, L-аргинин был получен из компании AMINO и L-валин был получен из компании AJINOMOTO.

Флуоресцентный зонд(Fluo-4/AM в концентрации 2 мкМ) включали в клетки, посеянные на 96-луночные планшеты, в течение 30 минут и анализируемый активный агент инкубировали в течение 30 минут. Только деэтерифицированная форма зонда, связанная с ионами кальция, возбуждает флуоресценции при длине волны 485 нм и излучает с длиной волны 535 нм. В качестве инкубационного буфера использовали буферный раствор HBSS с добавлением раствора HEPES (20 мМ) и водорастворимого пробенецида (2,5 мМ).

Клетки стимулировали 10 нМ трипсином.

Используемая в качестве контроля молекула представляла собой молекулу STI (соевого ингибитора трипсина) в концентрации 1 мкМ.

Оценивали L-серин и L-аспарагин, растворенные в дистиллированной воде в концентрации 50 мг/мл (475,8 мМ для L-серина и 378,4 мМ для L-аспарагина), в концентрациях 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 100 мкМ.

L-аргинин растворяли до 100 мМ в дистиллированной воде.

L-валин растворяли до 200 мМ в дистиллированной воде.

L-аспарагиновую кислоту растворяли до 200 мМ в дистиллированной воде.

Ток кальция, который отражает активацию PAR2, оценивали путем измерения флуоресценции в реальном времени от лунки к лунке в соответствии с кинетикой флуоресценции до и после введения трипсина. Процентное ингибирование активации PAR2 соответствовало процентному ингибированию тока кальция.

Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что нанесение L-серина приводило к ингибированию активации PAR2 дозозависимым образом.

Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что нанесение L-аспарагина приводило к ингибированию активации PAR2, но не дозозависимым образом.

Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что нанесение L-валина приводило к ингибированию активации PAR2.

Более того, результаты показывают, что L-аргинин не приводил к существенному ингибированию активации PAR2.

| Таблица 1 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Процентное ингибирование | Активность в отношении PAR2 (процентное ингибирование) | | | |
| Концентрация | 3 мкМ | 10 мкМ | 30 мкМ | 100 мкМ |
| L-серин | 3% | 13% | 20% | 33%*** |
| L-аспарагин | 23%* | 23%* | 22%* | 31%*** |
| L-аргинин | -17% | 12% | -11% | 1% |
| L-валин | 6% | 26%* | 20% | 34%*** |
| 1 мкМ STI | 106-109%*** | | | |
| p<0,5(*) и p<0,001 (***) значения, имеющие достоверное отличие от соответствующих значений для трипсина (критерий Даннетта) | | | | |

Пример 2:

Барьерная функция кожи обеспечивает защиту от факторов окружающей среды. Эпидермальные кератиноциты могут отвечать непосредственно на широкий спектр раздражителей или аллергенов и принимают активное участие в кожных процессах, включающих воспалительные и иммунные реакции, в частности, посредством синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, медиаторов белковой природы.

Хемокин, интерлейкин-8 (IL-8), который экспрессируется кератиноцитами и активно участвует в развитии воспалительной реакции, был подробно изучен. Основная функция хемокинов заключается в привлечении и активации нейтрофильных гранулоцитов, в частности, путем стимуляции их секреции провоспалительных молекул.

Проведенный анализ позволил оценить противовоспалительную активность L-серина в отношении стимулированной трипсином секреции IL-8 на кератиноцитах человека клеточной линии HaCaT.

- Основа анализа IL-8: «сэндвич»-метод ИФА для количественной оценки секретированного IL-8 в супернатантах культуры.

IL-8 захватывали с помощью моноклональных антител, связанных с поверхностью лунок микропланшета. Добавляли вторые антитела против IL-8. Указанные антитела были биотинилированными, что позволяло им связываться со стрептавидином, конъюгированным с обладающим пероксидазной активностью веществом. Добавление субстрата пероксидазы позволяло проводить количественную оценку концентрации IL-8 в каждой лунке путем измерения поглощения при 450 нм.

- Материалы и методы

a) Клетки:

Использовали клеточную линию кератиноцитов человека HaCaT.

b) Материалы:

Использовали 96-луночные микропланшеты для клеточных культур и ридер для микропланшетов с инжекторами Mithras LB940TM (Berthold Technologies®).

c) Реагенты:

10 нМ трипсин использовали в качестве стимулирующего агента. Использовали реагенты из набора Human CXCL8/IL8 DuoSet (номер DY208(E)) компании R&D System.

d) Анализируемое вещество:

L-серин, растворенный до 475,8 мМ в дистиллированной воде, оценивали в концентрациях 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ, 100 мкМ, 300 мкМ и 1 мМ.

e) Протокол:

L-серин инкубировали в течение 1 часа при 37°C (HBSS буфер). Затем добавляли стимулирующий агент (трипсин T03 и инкубировали в течение 24 часов при 37°C.

Супернатанты культуры восстанавливали, центрифугировали при +4°C и затем хранили при -20°C.

Концентрацию IL-8 в образцах рассчитывали на основании стандартной кривой, описанной следующим уравнением:

$$OD = \left(B^{*}_{max}[IL-8]/(K_d + [IL-8])\right)$$

Далее процентное ингибирование секреции IL-8 рассчитывали согласно следующей формуле:

$$\%\text{ингибирования} = 100 - \left(\frac{Avg[IL-8](\text{Активный агент}) - Avg[IL-8](\text{Контроль})}{Avg[IL-8](\text{Стимулирующий агент}) - Avg[IL-8](\text{Контроль})} \times 100\right)$$

где

OD - оптическая плотность

Avg - среднее

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения, указанные в таблице 2, отражают ингибирование L-серином секреции IL-8 после стимуляции кератиноцитов HaCaT трипсином.

Процентное ингибирование секреции IL-8:

Отдельные эксперименты: (n=2)

Таблица 2

| | % ингибирования | | | |
|---|---|---|---|---|
| | L-серин | | | |
| Фактор стимуляции продукции IL-8 10 нМ трипсином | 10 мкМ | 30 мкМ | 100 мкМ | 1 мМ |
| X 2,6 по отношению к контрольным клеткам (базовая продукция без стимуляции) | 47*** | 50*** | 66*** | 74*** |
| p<0,001 (***) значения, имеющие достоверное отличие от значений для трипсина (критерий Даннетта) | | | | |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

In vitro, на клеточном уровне, провоспалительная стимуляция, такая как активация PAR2 трипсином, вызывает секрецию IL-8 кератиноцитами.

L-серин демонстрирует значительное ингибирование секреции IL-8 кератиноцитами после стимуляции PAR2 трипсином, со средним ингибированием на 74% при концентрации 1 мМ.

Пример 3: Композиция согласно изобретению

| Название по международной номенклатуре косметических ингредиентов, INCI | Процент | Функция |
|---|---|---|
| Вода | QSP100% | |
| | | |
| Динатрий EDTA | 0,2 | Комплексообразующий агент |
| Феноксиэтанол-парабены | 0,8 | Консервант |
| Глицерин | 4 | Увлажняющее вещество |
| | | |
| Карбомер | 0,5 | Желирующий агент |
| | | |
| Глицерилстеарат | 4 | Эмульгатор, регулятор консистенции |
| Цетеарил изононаноат | 3 | Смягчающее вещество |
| Диметикон | 5 | Смягчающее вещество |
| Сквалан | 5 | Смягчающее вещество |

| | | |
|---|---|---|
| Вазелиновое масло | 10 | Смягчающее вещество |
| | | |
| L-серин | 1 | Активный агент |
| | | |
| Триэтаноламин | 0,30 | Регулятор pH |

## Формула изобретения

1. Применение L-серина в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения зуда кожи.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая L-серин, для применения в качестве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения зуда кожи.

3. Композиция по п.2, дополнительно содержащая термальную воду Avène.

4. Композиция по п.2, дополнительно содержащая глицерин.

5. Композиция по п.3, дополнительно содержащая глицерин.

6.Композиция по п.2, отличающаяся тем, что L-серин представляет собой единственный активный агент композиции.

7. Композиция по любому из пп.2-6, отличающаяся тем, что концентрация L-серина составляет от 0,01% до 10% по массе по отношению к общей массе композиции и предпочтительно от 0,5% до 3% по массе по отношению к общей массе композиции.

8. Дермато-косметическая композиция для предупреждения и/или лечения зуда кожи, содержащая L-серин в качестве единственного активного агента, термальную воду Avène, глицерин и косметически приемлемый носитель.