

①



LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTUVALDE

① **LV 15082 B**

⑤ Int.Cl **A61Q19/00**
A61K31/095
A61K31/355

Latvijas patents uz izgudrojumu
2007.g. 15.februāra Latvijas Republikas likums

②

Īsziņas

②①	Pieteikuma numurs:	P-15-90	⑦③	Īpašnieks(i): RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE, Dzirciema iela 16, Rīga LV-1007, LV
②②	Pieteikuma datums:	24.08.2015	⑦②	Izgudrotājs(i): Jūlija VOICEHOVSKA (LV), Jana JANOVSKA (LV), Irēna DABERTE (LV), Vladimirs VOICEHOVSKIS (LV), Andrejs ŠKESTERS (LV), Alise SILOVA (LV), Sergejs BABIKOVŠ (LV), Olga ZUBOVA (LV), Dagmāra SPRUDŽA (LV), Jānis KĪSIS (LV), Ludmila IVANOVA (LV)
④①	Pieteikuma publikācijas datums:	20.12.2015	⑦④	Pilnvarotais vai pārstāvis: Ludmila IVANOVA, Dzirciema iela 16, Rīga LV-1007, LV
④⑤	Patenta publikācijas datums:	20.04.2016		

⑤④ Virsraksts: **KRĒMS SEJAS ĀDAS, KAKLA UN DEKOLTĒ ZONAS EPIDERMĀLĀS LIPĪDU BARJERAS ATJAUNOŠANAI PACIENTIEM AR METABOLISKO SINDROMU**

⑤⑦ Kopsavilkums: Izgudrojums attiecas uz dermatoloģiju un kosmetoloģiju. Tiek piedāvāts krēms sejas, kakla un dekoltē zonas ādas epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanai pacientiem ar metabolisko sindromu. Krēms satur selēn-L-metionīnu, alfa-tokoferola acetātu, skvalānu un citas krēmiem raksturīgas sastāvdaļas noteiktās proporcijās.

IZGUDROJUMA APRAKSTS

Izgudrojums attiecas uz medicīnu, ir saistīts ar ģimenes medicīnu (ģimenes ārstu praksi), terapiju, endokrinoloģiju, gerontoloģiju, dermatoloģiju un kosmetoloģiju, kā arī risina sejas ādas, kakla un dekoltē zonas epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanas problēmas pacientiem ar metabolisko sindromu.

TEHNIKAS LĪMENIS

Metaboliskais sindroms (MS) – izmaiņu komplekss, kas saistīts ar vielmaiņas traucējumiem, kura gadījumā attīstās nejutība pret insulīnu, tiek traucēta glikozes uzņemšana šūnās. Metaboliskajam sindromam seko dažādu saslimšanu komplekss: hipertoniya, aptaukošanās, sirds išēmiskā slimība, 2. tipa cukura diabēts. Metaboliskā sindroma attīstību raksturo vidukļa apkārtmēra palielināšanās: vīriešiem – vairāk par 102 cm, sievietēm – vairāk par 88 cm. Arteriālā asinsspiediena līmenis – 135/85 mmHg. Asinīs konstatē augstu lipīdu peroksidācijas produktu saturu. Oksidanti sāk aktivēt šūnu reakcijas, kas sagrauj olbaltumvielas, lipīdus, DNS. Tiek traucēta ādas barjerfunkcija un tā intensīvāk zaudē mitrumu, kļūst sausa, kas izraisa pārmērīgu ādas zvīņošanu, ādas ragveida slāņa sabiezējumu, piešķir ādai pelēcīgu nokrāsu, sekmē dažādu ādas saslimšanu attīstību: seboreja, atrofiskais dermatīts, psoriāze, ekzēma u.c. saslimšanas [1].

Cilvēka ķermeņa āda ir sarežģīta bioloģiska audu sistēma, kuru veido epiderma, derma un zemādas tauku šūnaudi. Epidermas bazālajā slānī atrodas melanocīti un Langerhansa šūnas, kas izvietotas uz bazālās membrānas. Epidermas pamatslānī atrodas protoplazmas šķiedras, granuleveida slāni veido šūnas ar keratohialīna kompleksiem. Derma – ādas savienojošā daļa, galvenais ādas apjoms. Derma ar bazālo membrānu norobežota no epidermas [2].

Epidermas ārējo daļu klāj raga slānis, uz kura izveidota ūdens-lipīdu mantija ar vāji skābu vidi – skābuma līmenis 4,5–5,5 pH. Šāds skābuma līmenis rada baktericīdu iedarbību un sekmē lipīdu sintēzi. Ādas skābes īpašības saistītas ar sviedriem un ādas taukiem. Daudzie uz ādas nokļūstošie mikrobi iet bojā 20–30 minūšu laikā [3]. Ūdens-lipīdu mantija veido epidermālo barjeru, kas sastāv no ragveida šūnām – zvīņām, kuras tiek sauktas par korneocītiem, starp kuriem izvietoti epidermālie starpšūnu lipīdi – keramīdi. Keramīdi savieno korneocītus necaurejamā,

viengabalainā epidermālā barjerā. Keramīdu molekulām ir polāra struktūra, jo tām ir hidrofilas galvas (dod priekšroku ūdenim) un lipofilas astes (dod priekšroku taukiem). Epidermālā lipīdu barjera neļauj iekļūt ādā kaitīgām vielām, iesaistās dermas ūdens hemostāzes regulēšanā. Lipīdu barjera sastāv no holesterīna, keramīdiem, nepiesātinātām taukskābēm (Omega-3, Omega-6). Nepiesātinātajām taukskābēm Omega-3, Omega-6 piemīt pretiekaisuma iedarbība, tās stimulē Langerhansa šūnas un nostiprina epidermālo lipīdu barjeru [4]. Brīvās taukskābes izvietotas lipīdu slānī, apkārt keramīdiem, tās sekmē ādas ūdens necaurļaidības funkciju, veido ūdens-eļļas emulsiju. Ja lipīdu barjera tiek traucēta, tad ādā iekļūst mikroorganismi, ķīmiskie un citi eksogēnie agresīvie faktori.

Ādai ir imūno šūnu sistēma, galvenā loma ir Langerhansa šūnām (2–5 % šūnu epidermas). Langerhansa šūnas piedalās baktēriju iznīcināšanā un ierosina imūno atbildi, kurā piedalās dermālās dendrītu šūnas, epidermālie makrofāgi u.c. Ādas novecošanās saistīta ar imūnās sistēmas stāvokli [5]. Pēc 25 gadu vecumā organismā sāk darboties dabiskas novecošanās mehānisms: samazinās ādas makrofāgu daudzums, oksidanti sāk aktivēt šūnu reakcijas, radot olbaltumvielu, lipīdu un DNS traucējumus. Īpaši aktīvi ādas paātrinātas, patoloģiskas novecošanās process sākas slimniekiem ar metabolisko sindromu (MS). Zināms, ka metabolisko sindromu pavada latents iekaisums, kas izraisa peroksidācijas procesu aktivizāciju. Lipīdu peroksidācijas produktu uzkrāšanās, lipoproteīnu un lipīdu slāņa lipīdu oksidatīvie bojājumi izpaužas kā ādas struktūras komponentu morfoloģiskās izmaiņas [6]. Aizsardzības sistēma, ko veido antioksidanti, pacientiem ar metabolisko sindromu ir novājināta un/vai neefektīva. Metaboliskā sindroma gadījumā rodas oksidatīvais stress: tiek traucēta keratinocītu veidošanās, novērojams transepidermālā ūdens pastiprināts zudums, ādas sausums, plaisas un erozijas. Izmaiņas izraisa ādas mikrofloras disbalansu un sēnīšu skaita pieaugumu, papilomu rašanos. Ādas epidermālās lipīdu barjeras atjaunošana pacientiem ar metabolisko sindromu ir īpaši aktuāls uzdevums [7].

1. tabula – ādas epidermālās lipīdu barjeras traucējumu analīze un to noteikšanas metodes.

1. tabula

Ādas epidermālās lipīdu barjeras traucējumu analīze un to noteikšanas metodes	Traucējumu klīniskās izpausmes
Transepidermālā ūdens zuduma paātrinājums (tevametrija) un ūdens saturs epidermas raga slānī (korneometrija).	Ādas sausums, lobīšanās, plaisas, raga slāņa sabiezēšana (hiperkeratoze).
Ādas skābju-sārmu līdzsvara izmaiņas, pH (pH-metrijas sensors).	Papilomas, ādas inficēšanās, lipīdu sintēzes traucējumi.
Ādas reljefa un morfoloģiskais stāvoklis (dermatoskopija, mikrofotoģrāfija).	Ādas turgors, mikroreljefs, papildomas, elastības samazināšanās, elastoze.
Pigmentācija un lobīšanās (siaskopija, meksametrija).	Lentigo orgāni un/vai pigmentācijas neviendabīgums (dispigmentācija).
Ādas imunitāte (gaismas mikroskopija, imūnhistoķīmija).	Imūnkompetentās Langerhansa šūnas, Birbeka granulas, baktēriju un/vai vīrusu, papilomu iekļūšana ādā.
Ādas dažādu zonu taukainība (sebumetrija).	Āda sausa, taukaina, normāla, kombinēta.
Epidermas proliferācijas ātrums (mikrofotoģrafēšana).	Korneocītu izmēri, lielās korneocītu šūnas ādas dehidratācijas gadījumā.

Ādas epidermālās lipīdu barjeras traucējumu analīzi veic ar dermatoskopijas starpniecību (ādas pH, mitruma/sausuma, taukainības novērtēšana) un siaskopijas starpniecību (dispigmentācijas izvērtējums un mikroreljefa izpēte). Transepidermālā ūdens zuduma mērīšanai izmanto sensoru *Tewameter® TM 300, Courage + Khazaka electronic GmbH*, Vācija. Siaskopijas veikšanai izmanto siaskopu *MoleView SIAscope V Handset, Astron*, Lielbritānija. Dermatoskopijas veikšanai izmanto dermatoskopu *HEINE alpha + Heine Optotechnic*, Vācija. Tos izmantojot, analizē uz datoru pārsūtītos rādītājus, vienlaikus veicot vairāku epidermālās lipīdu barjeras stāvokļa atspoguļojošo raksturlielu analīzi [8–11]:

- **Korneometrija** (ādas mitrums, ūdens saturs epidermas raga slānī), izmanto ar dermatoskopa palīdzību. Korneometrijas princips pamatojas uz dielektriskās vides elektriskās kapacitātes mērīšanu. Jebkādas dielektriskās konstantes izmaiņas, kas saistītas ar ūdens satura svārstībām ādas virsējos slāņos, izraisa mērīšanas sistēmas kapacitatīvo raksturlielumu izmaiņas. Mitrināšanu vērtē pēc skalas. Par pamatu tiek ņemta ūdens dielektriskā kapacitāte – 81, izšķir 4–6 ādas mitrinājuma pakāpes (ļoti augsta mitrinājuma pakāpe – 45,0–99,9; augsta, normāla –

35,1~40,0; pazemināta, zema -20,1~29,9; atūdeņota – zemāka par 20,0).

- **Transepidermālā ūdens zuduma mērīšana**, mērījums ūdens iztvaikošanai no ādas virsmas, kas pamatojas uz difūzijas principu atvērtā kamerā. Metode pamatojas uz ūdens parciālā spiediena mērīšanu slēgtā kamerā ar vienu mitruma sensoru. Noteiktā laika periodā mēra parciālā spiediena pieaugumu kamerā.
- **Skābes–bāzes līdzsvars, pH-metrija**. pH-metrijas sensorā izmanto ļoti precīzu stikla elektrodu.
- **Sebumetrija**, sebumetrijas metodi izmanto, lai dažādās zonās noteiktu ādas taukainību. Metodes pamatā fotometrijas princips. Lieto polimēra plēvi, kura ir selektīvs lipīdu absorbents, kuru pirms un pēc raidītāja aplikācijas uz ādas virsmas ievieto fotometrā. Mērīšanas rezultāti tiek izteikti mkg/cm. Sebumetrijas rādītāji nav atkarīgi no ādas mitruma. Taukainības sensors (sponžs) sastāv no trijiem komponentiem, viens no tiem ir papīrs – matēts, jutīgs pret tauku sastāvdaļām, kurš reaģē tikai uz sebumu (ādas taukiem), absorbē to, mikroprocesors apstrādā iegūtās krāsas izmaiņas, nosakot ādas tipu: sausa, normāla, taukaina vai kombinēta.
- **Meksametrijā** (dažādu ādas pigmentu satura novērtējums), ļauj izmērīt melatonīna pigmenta daudzumu ādā un eritēmas pakāpi. Mērīšanas princips pamatots uz to, ka āda dažādās spektra zonās uzsūc dažāda garuma gaismas viļņus. Meksametrijas metode ir īpaši lietderīga, veicot ultravioletā bojājuma izraisītu alerģijas vai iekaisuma reakcijas skaitlisko izvērtēšanu.
- **Mikroreljefa izpēte ar mikrofotografēšanu** – mūsdienīgas ciparu aparatūras izmantošana ādas virsmas reljefa un mikrostruktūras izvērtēšanai (krunkainība, gludums, raupjums) ar sekojošu attēlu saglabāšanu un iespēju salīdzināt, kā arī analizēt mērījumus ārstēšanas kursa laikā. Ādas lobīšanās galvenokārt atkarīga no epidermas proliferācijas ātruma, kā arī no ūdens līdzsvara. Normai atbilstoši aizejošie korneocīti ir apmēram vienāda, neliela izmēra. Apjomīgais lielo šūnu skaits liecina par ādas bojājumu un dehidratizāciju.

Zināmas kosmētiskas kompozīcijas ādas sausuma profilaksei un ārstēšanai ultravioleto (UV) bojājumu gadījumā. Zināmās kompozīcijas satur augu ekstraktus un komponentus kombinācijā ar dažādām eļļām [12–14]. Zināms, ka UV prooksidatīvo iedarbību iespējams koriģēt ar vitamīniem–antioksidantiem [15–21]. Zināma retinoīdu lietošana UV bojājumu novēršanai [22]. Zināms krēms ar selēnmetionīnu vietējai

lietošanai insolācijas laikā, lai aizsargātos no ādas vēža [23]. Zināma mitrinošu krēmu lietošana, kuros ir liels keramīdu pārsvars, kuri paredzēti lietošanai bērniem ar atopisko dermatītu [24].

Zināma mitrinošu līdzekļu lietošana sausas ādas ārstēšanai [25–26]. Zināma krēmu lietošana, kuros tokoferols ir kā antioksidants aizsardzībai no ādas UV bojājuma [27].

Zināmie mitrinošie un mīkstinošie līdzekļi, kuri atvieglo ādas sausuma simptomus, ādu uzlabo mitrinot, bet neatjauno, kā arī neatrisina epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanas problēmu pacientiem ar metabolisko sindromu.

Zināms vazelīns [28], kas tiek lietots, lai īslaicīgi aizstātu bojāto ādas barjeru. Vazelīns un līdzekļi, kas bāzējas uz to, tiek izmantoti pēc medicīniskām un kosmētiskām procedūrām, kurās notiek raga slāņa noņemšana, tādām kā ādas slīpēšana ar lāzeru, dermabrāzija (mehāniska epidermas noņemšana), pīlings. Vazelīna trūkums ir slikta uzsūkšanās ādā, jo āda tiek pārklāta ar taukainu slāni, kas sarežģī tā lietošanu. Vazelīnam piemīt spēcīgs okluzīvs efekts (mitruma izgarošanas bloķēšana), kas noved pie ādas caurlaidības traucējumiem un blaknēm. Vazelīnu rekomendē lietot tikai akūta epidermālās barjeras bojājuma gadījumā, kad nepieciešams novērst īpaši aktīvu ādas šūnu reakciju, kuras pēkšņi zaudējušas ārējo aizsardzību, kā arī tajās situācijās, kad āda pati nav spējīga formēt pilnvērtīgu barjeru. Pārējos gadījumos bloķēt ūdens iztvaikošanu caur bojāto raga slāni nerekomendē.

Zināma tauku emulsija, ar kuru vienlaikus iespējama ādas mitrināšana un barošana [29]. Zināmā tauku emulsija neveic aizsargājošu iedarbību pret ādas novecošanās procesiem, kurus izraisisuši ādas brīvo radikāļu bojājumi pacientiem ar metabolisko sindromu.

Zināms krēms ar selēnu un E vitamīnu [30], kas ir augsti dispersa rafinētas ūdeles eļļas emulsija ūdenī stabilizēta ar emulsijas vaskiem. Krēms nenovērš lipīdu barjeras atjaunošanu pacientiem ar metabolisko sindromu. Turklāt, ilgstoši lietojot krēmu ar augstu ūdens saturu, palēninās raga slāņa atjaunošanās, kas nelabvēlīgi ietekmē ādu pacientiem ar metabolisko sindromu [31]. Zināmas dažādas kompozīcijas no augu ekstraktiem ādas barjerās funkcijas stāvokļa uzlabošanai [32–36]. Zināmās kompozīcijas neatjauno lipīdo slāni pacientiem ar metabolisko sindromu.

Nav zināms līdzeklis epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanai pacientiem ar metabolisko sindromu.

IZGUDROJUMA IZKLĀSTS

Izgdrojuma mērķis un tehniskais rezultāts: izstrādāt krēma sastāvu sejas ādas, kakla un dekoltē zonas epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanai pacientiem ar metabolisko sindromu, kas novērstu brīvo radikāļu radīto bojājumu lipīdu slānim, kuru izraisījis latents iekaisums, piemītošs metaboliskajam sindromam, un atjaunotu lipīdu slāni:

- jaunā sastāva komponentu un to sastarpējās attiecības meklēšana,
- krēma izgatavošanas tehnoloģijas izstrādāšana,
- krēma optimālās formas izstrādāšana.

Izvirzīto mērķi sasniedz tādējādi, ka krēms satur selēn-L-metionīnu, α -tokoferola acetātu, skvalānu, metil-4- hidroksibenzoātu, glicerīna monostearātu 60, cetilspirtu, vidēji garo ķēžu triglicerīdus, balto vazelīnu, makrogola-20-glicerīna monostearātu, 1,2-propāndiolu un attīrītu ūdeni. Pie tam krēms satur selēn-L-metionīnu, α -tokoferola acetātu, skvalānu, metil-4-hidroksibenzoātu, glicerīna monostearātu 60, cetilspirtu, vidēji garo ķēžu triglicerīdus, balto vazelīnu, makrogola-20-glicerīna monostearātu, 1,2-propāndiolu un attīrītu ūdeni šādās komponentu masas attiecībās g (%):

selēn-L-metionīns	0,0005-0,0015;
α -tokoferola acetāts	0,50-1,50;
skvalāns	11,25-18,75;
metil-4- hidroksibenzoāts	0,05-0,15;
glicerīna monostearāts 60	2,52-4,20;
cetilspirts	3,78-6,29;
vidēji garo ķēžu triglicerīdi	4,72-7,87;
baltais vazelīns	16,05-26,74;
makrogols-20-glicerīna monostearāts	4,40-7,34;
1,2-propāndiols	6,29-10,49;
attīrīts ūdens	līdz 100,0.

Krēma sastāvs ir homogēna masa baltā krāsā vai baltā krāsā ar dzeltenīgu nokrāsu, vāji izteiktu un patīkamu aromātu, atbilstošu lietotajai tauku bāzei. Visi krēma komponenti atļauti lietošanai par farmaceitiskiem līdzekļiem.

Krēms paredzēts sejas ādas, kakla un dekoltē zonas epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanai pacientiem ar metabolisko sindromu.

Krēma sastāvs satur šādus komponentus:

Selēn-L-metionīns (*Selenomethionine, Se-Met (SEM)*) – selēnmetionīna L-enantiomērs, dabīga selēnu saturoša aminoskābe, tā ir nozīmīgs selēna avots. Selēnmetionīns veic bioantioksidanta funkciju, mijiedarbojas ar vitamīniem, fermentiem, bioloģiskajām membrānām bioloģiskajās sistēmās un organismā kopumā. Fermenta sastāvā glutationperoksidāzes neutralizē oksīdus un peroksīdus, pasargā šūnu membrānas no sabrukšanas, veic antihistamīnu iedarbību, stimulē kolagēna, keratīna biosintēzi, piedodot ādai stingrumu un elastību, samazina seborejas izpausmes, aktivizē ādas reģeneratīvos procesus, atjauno epidermas struktūru. Neorganisko selēnu, selēna disulfīdu (*Selenium disulfide*) lieto galvas ādas matu zonas seborejas ārstēšanai [37]. Pēc ASV pieņemta standarta drošs selēna saturs (no intoksikācijas viedokļa) pieauguša cilvēka ikdienā uzņemamajā uzturā ir 50–220 mkg, saskaņā ar Ķīnā veiktajiem pētījumiem toksiskas izpausmes netika novērotas, uzņemot diennaktī 750 mkg selēna, bet intoksikācijas simptomi novērojami, ja diennakts devu palielina līdz 5000 mkg/diena [38].

Selēnmetionīns ir hidrofila viela, optimālais selēnmetionīna satura efekts krēma sastāvā 0,0005–0,0015 g. Ja tā saturs mazāks par 0,0005 g, tad krēma antioksidatīvā iedarbība samazinājās, bet, ja tā saturs lielāks par 0,0015 g, tad radās grūtības krēma izgatavošanā, izmainījās krēma konsistence, tas noslāņojās, nebija tik viendabīgs, tas apgrūtināja krēma lietošanu.

Skvalāns (*Squalane*) – karotinoīdu grupas dabiskas izcelsmes ogļūdeņradis, caurspīdīga eļļa bez krāsas un aromāta. Skvalāns nesatur dubultsaites, tāpēc tas ir ķīmiski stabils un var uzglabāties vairāk par 2 gadiem, tas neoksidējas un nekļūst rūgtens. Skvalāns sintezējas tauku dziedzeros, tas ir viens no ādas tauku un ūdens-lipīdu mantijas galvenajiem komponentiem. Saskaņā ar dermatokosmetoloģiju skvalāns ir augsti kvalitatīvs emolents (mīkstināšanas aģents). Skvalāns ir nekomedogēns, atšķirībā no triglicerīdiem un ādas tauku slāņa taukskābēm [39–40]. Skvalānu uzklājot uz ādas, tas viegli ieziešas, veidojot aizsargājošu plēvi, kas pasargā no mitruma zuduma, uzlabo ādas elpošanu. Pateicoties dabiskajai radniecībai ar ādu, skvalāns viegli izsūcas cauri epidermai, neatstājot nekādu taukainību, vienlaicīgi ādu padara maigu un zīdainu. Skvalāns ir hidrofoba viela, tas aktīvi iesaistās vielmaiņā, steroīdu bioloģiskajā sintēzē, tam piemīt viegls antibakteriāls efekts, tas palīdz novērst vecuma plankumu rašanos. Optimālais skvalāna satura efekts krēma sastāvā 11,25–18,75 g. Ja tā saturs mazāks par 11,25 g, tad ādas struktūras mīkstināšanas un

atjaunošanas efekts ievērojami samazinājās, bet, ja tā saturs lielāks par 18,75 g, tad radās grūtības krēma izgatavošanā, samazinājās kompozīcijas stabilitāte, krēms noslāņojās, tika apgrūtināta tā lietošana.

E vitamīns, α -tokoferols (*Vitamin E, Alpha-tocopherol*) – gaiši dzeltens, caurspīdīgs, viskozs šķidrums ar vāju aromātu. Gaismā oksidējas un kļūst tumšs. Tokoferols ir hidrofoba viela, to satur jauno augu zaļās daļas, augu eļļas, tas ir dabiskais antioksidants, kas piedalās brīvo radikāļu inaktivācijā, pasargā šūnu membrānas no sabrukuma, tajā skaitā, arī ultravioletā starojuma gadījumā, piedalās olbaltumvielu sintēzē, samazina seborejas izpausmes, aktivē ādas reģeneratīvos procesus [41]. E vitamīna iekļaušana krēma sastāvā ļāva sasniegt daudz ātrāku ādas epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanu pacientiem ar metabolisko sindromu. Optimālais α -tokoferola (E vitamīna) satura efekts krēma sastāvā 0,50–1,50 g. Ja tā saturs mazāks par 0,50 g, tad efekts ievērojami samazinājās, bet, ja tā saturs lielāks par 1,50 g, tad izmainījās krēma konsistence, tas kļuva ievērojami šķidrāks, tika apgrūtināta tā lietošana.

Metil-4-hidroksibenzoāts (*Methyl paraben*), $\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO})$ – baltas krāsas vai krēmkrāsas kristālisks pulveris, kas slikti šķīst ūdenī. Tas šķīst siltā ūdenī, metanolā, propilēnglikolā. To raksturo plašs antibakteriālās un pretsēnīšu iedarbības spektrs, tas dabiskā veidā sintezējas dažos augos, piemēram, mellenēs. To lieto pret pelējuma un gramnegatīvām baktērijām [42]. Cilveka organismā viegli un pilnīgi uzsūcas caur ādu vai caur kuņģa-zarnu traktu, sadalās vienkāršākās vielās un ātri tiek izvadīts ar urīnu, neuzkrājoties organismā. To izmanto par stabilizatoru un/vai prolongatoru, efektīvs ļoti zemās koncentrācijas, tīrā veidā un 0,25 %–5 % spirta šķīduma veidā. Optimālais metil-4-hidroksibenzoāta satura efekts krēma sastāvā 0,05–0,15 g. Ja tā saturs mazāks par 0,05 g, tad stabilizatora efekts ievērojami samazinājās, bet, ja tā saturs lielāks par 0,15 g, tad izmainījās krēma konsistence, bija manāmi neizšķīdušie ieslēgumi, tika apgrūtināta krēma lietošana.

Glicerīna monostearāts 60 (*Glycerol Stearate*) – baltas krāsas pulveris, kas iegūts no dabiskās stearīnskābes un glicerīna, ar perlamutra efektu (atstaro gaismu), ir vaskveidīgs, ciets emolents, emulgators un biezinātājs, to pievieno samaisīšanas fāzes stabilizācijas procesā. Tiek lietots kā stabilizējošs un strukturizējošs komponents, lai novērstu sastāva (kompozīcijas) hidrofobās un hidrofīlās fāzes atdalīšanu, nosēdumu atdalīšanu [43]. Ja tā saturs mazāks par 2,52 g, tad biezinātāja efekts ievērojami

samazinājās, bet, ja tā saturs lielāks par 4,20 g, tad izmainījās krēma konsistence, krēms kļuva ļoti biezs, tika apgrūtināta krēma lietošana.

Cetilspirts (Cetyl alcohol, 1-hexadecanol), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OH}$, vienatoma taukains spirts, cieta baltas krāsas viela, tauku bāzes sastāvā tiek lietots par emulgatoru un/vai saduļkotāju (*opacifier*), kas uzlabo konsistenci, paaugstina ūdens-eļļas maisījuma stabilitāti [44]. Lietošanai rekomendējamie grami: 3,78–6,29 g. Ja tā saturs mazāks par 3,78 g, tad emulgatora efekts ievērojami samazinājās, krēms noslāņojās, bet, ja tā saturs lielāks par 6,29 g, tad mainījās krēma konsistence, krēms kļuva pārāk šķidr, tika apgrūtināta krēma lietošana.

Vidēji garo ķēžu triglicerīdi (Triglycerides medium-chain) – eļļains šķidrums, kas iegūts no kokoseļļas, nesšķīstošs ūdenī, sajaucams ar eļļām [45]. Uzlabo krēma izvietojuma vienmērību uz ādas, izšķīdina lipofilos savienojumus. Lietošanai rekomendējamie grami: 4,72–7,87 g. Ja tā saturs mazāks par 4,72 g, tad stabilizatora efekts ievērojami samazinājās, krēms noslāņojās, bet, ja tā saturs lielāks par 7,87 g, tad mainījās krēma konsistence, krēms kļuva pārāk šķidr, tas apgrūtināja krēma lietošanu.

Baltais vazelīns (Vaselineum) – cietu un mīkstu augstmolekulāru ogļūdeņražu maisījums, kas iegūts, samaisot balto cerezīnu un parafīnu ar parfimērijas eļļu [46]. Vazelīnu lieto kā biezinātāju ādas krēmu un ziežu sastāvā. To lietojot ārēji, vazelīns sekmē ādas ūdens-lipīdu aizsargmantijas atjaunošanos, novērš šķidrums zudumu ādas šūnās, novērš ādas lobīšanos un plaisas. Vazelīns paredzēts sejas un roku ādas mīkstināšanai, tajā skaitā, ārējās vides negatīvo faktoru ietekmes izraisītajos gadījumos (saule, vējš, temperatūras izmaiņas). Ja tā saturs mazāks par 16,05 g, tad biezinātāja efekts ievērojami samazinājās, bet, ja tā saturs lielāks par 26,74 g, tad mainījās krēma konsistence, krēms kļuva pārāk biezs, tas apgrūtināja krēma lietošanu.

Makrogols-20-glicerīna monostearāts (Macrogol), struktūrformula $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$, balts pulveris, veido ūdeņraža saites ar ūdens molekulām, to lieto medicīnā un kosmētikā kā savienojošo komponentu, izgatavojot bāzi ziedēm, to lieto arī kā stabilizējošo un strukturizējošo komponentu, kas padara sastāvu vienmērīgu [47]. Makrogola augstā hidrofilā pakāpe ļauj visefektīvāk veikt kompozīcijas homogenizāciju daudzumā 4,40–7,34 g, emulgējot jaunā krēma hidrofobos komponentus. Ja tā saturs mazāks par 4,40 g, tad biezinātāja efekts ievērojami samazinājās, bet, ja tā saturs lielāks par 7,34 g, tad mainījās krēma konsistence, krēms kļuva pārāk biezs, tas apgrūtināja krēma lietošanu.

1,2-propāndiols (*1,2-propylenglycol*), $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, organiska viela, bezkrāsains, viskozs hidroskopisks šķidrums, bez aromāta, mitrumu uzturēšanas, mīkstināšanas un disperģēšanas aģents, labs šķīdinātājs [48]. Ar to pilnīgi sajaucas vairums mazmolekulāru organisku savienojumu, saturošu skābekli un slāpekli. Ja tā saturs mazāks par 6,29 g, tad biezinātāja efekts ievērojami samazinājās, bet, ja tā saturs lielāks par 10,49 g, tad mainījās krēma konsistence, tas kļuva pārāk biezs un tika apgrūtināta krēma lietošana.

Ūdens (*Aqua*) bāzes sastāvā ietilpst kā emulsijas „ūdens eļļā” daļa (kur ūdens – emulsijas hidrofilā daļa, eļļa un skvalēns – hidrofobā daļa). Lietošanai rekomendējams daudzums: līdz 100 g. Ja tā saturs mazāks par 33,0 g, tad biezinātāja efekts ievērojami samazinājās, bet, ja tā saturs lielāks par 34,6 g, tad mainījās krēma konsistence, tas kļuva pārāk biezs, tika apgrūtināta krēma lietošana.

Jaunais krēma sastāvs tika sekmīgi lietots, iegūstot dozētu formu tūbās pa 65,0 g (pa 30,0 g). Visi jaunā krēma sastāva komponenti, kā atsevišķi preparāti, atļauti lietošanai dermatoloģijā izgudrojumā minēto attiecību robežās. Jaunā krēma sastāvs un izgatavošanas tehnoloģija atbilst produktu drošības novērtējuma standarta kritērijiem saskaņā ar Eiropas Komisijas prasībām (Parlamenta un Padomes regula (EK) Nr.1223/2009 (2009. gada 30. novembris) par kosmētikas līdzekļiem, 11. pants).

I.– II. Krēma sastāva piemēri

Sastāvs satur:

selēn-L-metionīns	0,0005–0,0015;
α-tokoferola acetāts	0,50–1,50;
skvalāns	11,25–18,75;
metil-4- hidroksibenzoāts	0,05–0,15;
glicerīna monostearāts 60	2,52–4,20;
cetilspirts	3,78–6,29;
vidēji garo ķēžu triglicerīdi	4,72–7,87;
baltais vazelīns	16,05–26,74;
makrogols-20-glicerīna monostearāts	4,40–7,34;
1,2-propāndiols	6,29–10,49;
attīrīts ūdens	līdz 100,0.

Krēma iegūšanas paņēmiens

Jaunā krēma sastāva izgatavošanas sarežģītība saistīta ar to, ka skvalāns, glicerīns, triglicerīdi, vazelīns un α -tokoferols ir hidrofobas vielas, bet selēnmetionīns, makrogols, propāndiols – hidrofilas vielas.

Pirmā krēma sastāva iegūšanas paņēmiens

1. Krēma hidrofobās daļas pagatavošana.

Krēma pagatavošanas traukā ūdens vannā 65–70 °C temperatūrā izkausē 2,52–4,20 g glicerīna monostearāta 60 un 3,78–6,29 g cetilspirta, pievieno un izkausē 16,05–26,74 g vazelīna, pievieno 11,25–18,75 g skvalāna un 4,72–7,87 g vidēji garo ķēžu triglicerīdus, maisa līdz viendabīgumam. Sakausējuma temperatūrai jābūt 60 °C.

2. Krēma hidrofilās daļas pagatavošana.

Stikla vārglāzē 6,29–10,49 g 1,2-propāndiola 45–50 °C temperatūrā izšķīdina 0,05–0,15 g metil-4-hidroksibenzoāta, pievieno daļu no atlikušā attīrītā ūdens, samaisa, pievieno 4,40–7,34 g makrogola-20-glicerīna monostearāta, izšķīdina, sildot līdz 60 °C temperatūrai.

3. Krēma pagatavošanas traukā pie hidrofobās daļas pievieno hidrofilo daļu, maisa krēma maisīšanas iekārtā 15–20 minūtes, kamēr masa atdziest līdz 30–35 °C temperatūrai.

4. Krēma masai pievieno 0,50–1,50 g α -tokoferola acetāta un 0,0005–0,0015 g selēn-L-metionīna, kas izšķīdināts daļā no atlikušā attīrītā ūdens. Maisa krēma maisīšanas iekārtā 10 minūtes līdz viendabīgas masas iegūšanai.

Otrā sastāva iegūšanas paņēmiens – analogisks pirmajam. Iegūto krēmu fasē alumīnija tūbās pa 65,0 g (pa 30,0 g).

Krēma sastāvs ir homogēna masa baltā krāsā vai baltā krāsā ar dzeltenīgu nokrāsu, vāji izteiktu un patīkamu aromātu, atbilstošu lietotajai tauku bāzei.

Krēms paredzēts sejas ādas, kakla un dekoltē zonas epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanai pacientiem ar metabolisko sindromu. Krēmam piemīt komponentu biosaderība, tas viegli iesūcas ādā, to pārklājot ar plānu, elastīgu slāni, krēma pH 4,0–5,0. Krēmam piemīt ādu nomierinoša iedarbība, tas mazina niezi un iekaisumu, to ilgstoši lietojot, tas neizraisa kairinājumus un blaknes.

Lai novērtētu krēma īpašības, saistībā ar ādas epidermālās lipīdu barjeras profilaksi un/vai atjaunošanu, izmantojot „LIPEX” (Rīga) dermatoloģijas klīnikas un

estētiskās medicīnas bāzi, tika veikts prospektīvs klīniskais pētījums, kura ietvaros informatīvas, brīvprātīgas piekrišanas apstākļos tika aicināti vīrieši un sievietes ar metabolisko sindromu vecumā 39–55 gadi. Rezultātā tika atlasītas 2 vienveidīgas pacientu grupas ar metabolisko sindromu, kuri nesmēķē, neapmeklē solāriju, ar vidēju insolācijas pakāpi (vidēja saules ekspozīcija, visu sezonu pavada Vidus- un Ziemeļeiropas apstākļos). Pirmās grupas (1. grupa, n=12) un otrās grupas (2. grupa, n=15) sastāvā iekļauti pacienti, kuriem diagnosticēts metaboliskais sindroms. Metaboliskā sindroma diagnoze tika noteikta, pamatojoties uz izmaiņu kompleksu, saskaņā ar Starptautisko slimību klasifikatoru (10. izdevums) [1] un ASV Nacionālā veselības aizsardzības institūta speciālistu veikto analīzi: metaboliskais sindroms tika noteikts pēc trijiem vai vairākiem simptomiem:

- aptaukošanās abdominālais tips – vidukļa apkārtmēra rādītājs lielāks par 89 cm sievietēm un lielāks par 102 cm vīriešiem,
- glikozes līmenis tukšā dūšā – lielāks par 6,1 mmol/l,
- triglicerīdu līmenis – lielāks par 1,69 mmol/l,
- zema blīvuma lipoproteīnu līmeņa pazemināšanās: sievietēm – mazāks par 1,29 mmol/l; vīriešiem – mazāks par 1,04 mmol/l,
- arteriālā asinsspiediena līmenis 135/85 mmHg.

Pētījuma protokols, vienošanās un dalības protokols, dalības anketa atbilst Pasaules Medicīnas asociācijas (PMA) Helsinku deklarācijas ētiskajiem un humānisma principiem medicīnā, kā arī apstiprināti Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijā. Interesu konflikts nepastāv.

1. grupas pacientiem (n=12), pēc iepriekšējas klīniskās izmeklēšanas, krēms tika nozīmēts ilgstoši (2 mēnešus, aktīvas UV insolācijas laikā, maija un jūnija mēnešos). Krēmu uzklāja plānā kārtiņā, 2 reizes dienā (rītā un vakarā) uz tīras sejas ādas, kakla un dekoltē zonas. 2. grupas pacienti krēmu nelietoja. Abās grupās klīniskos pētījumus atkārtoja pēc 14, 30 un 60 dienām, sākot no krēma lietošanas sākuma.

Klīniskie pētījumi ietvēra antropometriskos datus (ķermeņa masas indekss, vidukļa apkārtmērs, arteriālais asinsspiediens), asins analīzi (glikoze, lipoproteīni). Lai novērtētu ādas epidermālo lipīdu barjeru, veica siaskopiju un dermatoskopiju (siaskops *MoleView SIAscope V Handset, Astron*, Lielbritānija un dermatoskops *HEINE alpha + Heine Optotechnic*, Vācija). Ādas reljefa un morfoloģijas stāvokli (turgors, mikroreljefs un papilomu esamība) novērtēja ar dermatoskopijas

starpniecību. Pigmentāciju un lobīšanos novērtēja, izmantojot siaskopiju. pH-metrijas mērījumus veica ar pH-metrijas sensora palīdzību. Transepidermālā ūdens zuduma mērījumus veica ar sensora *Tewameter® TM 300, Courage + Khazaka electronic GmbH*, Vācija, (tevametrija) palīdzību. Ar šiem sensoriem iegūtu pētījuma rezultātu aprēķinu un saglabāšanu veica, izmantojot programnodrošinājumu datu bāzē *SPSS 20,0 (Microsoft, ASV)*. Rezultātus reģistrēja skaitliskās vērtībās. Korneometrijas rādītāju normālo vērtību robežas bija no 40 un augstākas, tevametrijas – zemākas par 12, pH-metrijas – robežās no 5,5 līdz 5,8. Katru pazīmi novērtēja pēc skalas no 0 līdz 3 ballēm: 0 – pazīme neeksistē, 2 – pazīme izteikta mēreni, 3 – pazīme izteikta spēcīgi.

Vērtēja strukturālo izmaiņu datus un veica ādas imunitātes vērtējumu: veica histoloģiskos pētījumus, izmantojot gaismas mikroskopiju. Gaismas mikroskopijas palielinājums – 400 reizes, ar imūnhistoķīmijas metožu palīdzību, lietojot CD1a, CD31, CD34, CD3, CD8.

2. tabula – ar metabolisko sindromu sirgstošu abu pacientu grupu klīnisko pētījumu rezultāti.

2. tabula

	1. grupa, jaunais krēms, n=12	2. grupa, krēmu neizmanto, n=15
Ādas turgors (pēc skalas 0-1-2-3)	vidējs, augsts	vidējs, zems
Mitrinājums	27,2 \pm 1,1	19,1 \pm 1,2
Transepidermālais ūdens zudums un korneometrija		
Lobīšanās (pēc skalas 0-1-2-3)	<i>Vidējais indekss</i> 1,8 <i>Lielo šūnu</i> <i>daudzums 34,4%</i>	<i>Vidējais indekss</i> 2,6 <i>Lielo šūnu</i> <i>daudzums</i> 65,7 \pm 5%
Lentigo, pigmentācijas nevienmērīgums (pēc skalas 0-1-2-3)	<i>Vidējais indekss</i> 1,2	<i>Vidējais indekss</i> 2,8
pH	Robežās 5,5-5,8	Robežās 5,4-5,6
Ādas reljefs (pēc skalas 0-1-2-3)	<i>Vidējais indekss</i> 1,6	<i>Vidējais indekss</i> 2,8

Veicot pētījumu, vairumam pacientu no abām grupām, noteica sūdzības par ādas sausumu un pastiprinātu lobīšanos.

Klīnisko pētījumu rezultātā 1. grupas pacientiem (12), kuri lietoja jauno krēmu 2 mēnešus, tika iegūti šādi rādītāji: 1) ādas mitrums bija $27, 2 \pm 1$, t.i., augstāks, salīdzinot ar 2. grupas pacientiem ($19, 1 \pm 1, 2$); 2) lobīšanās – $1, 8$ bija 1. grupas pacientiem un $2, 6$ – 2. grupas pacientiem, t.i., lobīšanās bija vairāk izteikta 2. grupas pacientiem; 3) pigmentācija – $1, 2$ bija 1. grupas pacientiem un $2, 8$ – 2. grupas pacientiem, t.i., pigmentācija bija vairāk izteikta 2. grupas pacientiem; 4) ādas reljefs – $1, 6$ bija 1. grupas pacientiem un $2, 8$ bija 2. grupas pacientiem, t.i., papildumu esamība un ādas elastoze bija vairāk izteikta 2. grupas pacientiem.

Tādējādi 1. grupas pacientiem, kuri lietoja jauno krēmu 2 mēnešu laikā, konstatēja ādas barjerfunkcijas stāvokļa, ādas reljefa un elastības atjaunošanos.

Saskaņā ar datiem, kas iegūti pētot ādas imunitāti, ādas imunitātes šūnu (Langerhansa šūnas) aktivitāte 2. grupas pacientiem bija pazemināta. Turklāt 2. grupas pacientu ādā bija novērojama limfocitārā infiltrācija un Birbeka granulu uzkrāšanās (liecina par iekaisuma procesu). 1. grupas pacientu ādā jaunā krēma lietošanas fonā pieauga imūnkompetento Langerhansa šūnu daudzums, par divām reizēm samazinājās Birbeka granulu skaits, kas liecināja par vietējās ādas imunitātes uzlabošanos.

Veiktie pētījumi pierādīja, ka jaunajam krēma sastāvam piemīt kosmētiskās un ārstnieciski–profilaktiskās īpašības, tas atjauno ādas epidermālo lipīdu barjeru un ādas barjerfunkciju pacientiem ar metabolisko sindromu: uzlabo ādas turgoru un mitruma stāvokli, atjauno elastību un ādas gludo reljefu, samazina pigmentācijas izpausmes, iekaisuma papilomas.

Izgudrojuma sarežģītība saistīta ar to, ka nebija zināmi jaunā sastāva komponenti un to savstarpējā attiecība, līdz ar kuriem jaunais sastāvs varētu veikt efektīvu atjaunojošu iedarbību uz ādas epidermālo lipīdu barjeru. Krēma izstrādāšanu papildus sarežģīja apstākļi, ka jaunā sastāva komponenti bija gan hidrofilas (selēnmetionīns), gan hidrofobas (E vitamīns, skvalāns) vielas. Nebija zināmi apstākļi, kuros jaunā sastāva hidrofilie un hidrofobie komponenti varētu būt savienojami vienā krēmā, kuram piemīt augsta taukainības pakāpe. Eksperimentāli iegūtie komponenti, to savstarpējā attiecība un jaunā krēma sastāva iegūšanas

tehnoloģiskie apstākļi ļāva izgatavot stabilu homogēnu jaunā krēma sastāvu, kas saglabā savu efektivitāti un stabilu konsistenci istabas temperatūrā 6–8 mēnešu laikā.

Jaunā krēma sastāvs ir ūdens un tauku, taukveidīgu un citu vielu maisījums. Augstais tauku sastāva un taukveidīgu vielu procentuālais sastāvs svarīgs, lai sasniegtu ādas epidermālās lipīdu barjeras un ūdens-lipīdu mantijas atjaunošanas efektu. Pastāv tehnoloģiskas grūtības, savienojot tādu skaitu taukvielu, bez gatavā produkta noslāņošanās riska. Šāda tipa krēmiem ir svarīgi lietot īpašus emulgatorus, kuru iekļaušana pieteiktajā attiecībā ļauj iegūt jaunā krēma sastāva vienmērīgu krēmveida konsistenci, kas saglabā stabilitāti uzglabāšanas procesā un gatavās zāļu formas ērtu ekstrūziju no iepakojuma (tūbas), kas ļoti svarīgi pacienta lietošanas ērtībai. Pieteiktā jaunā krēma sastāva atšķirīgās īpatnības ir tajā apstākļi, ka par emulgatoriem tiek izmantotas vairākas vielas, katrai no tām piemīt struktūrveidojošas un emulgējošas īpašības. Vienlaikus lietotie emulgatori, kurus ievada krēma sastāvā stingri noteiktā secībā, saskaņā ar pieteiktā izgudrojuma tehnoloģiju nodrošina efektīvu un stabilu jaunā krēma kompleksā sastāva saglabāšanu. Hidrofilo komponentu (ūdens, selēnmetionīns, glicerīns) noteikta savstarpējā attiecība un šķīdinātāju (cetilspirts, glicerīns) noteikta savstarpējā attiecība ļauj saglabāt hidrofilo (selēnmetionīns) un hidrofobo (tokoferols, skvalāns, triglicerīdi) vielu aktivitāti, kuras iekļautas krēma kompozīcijas sastāvā.

Jaunā krēma sastāvs netika konstatēts zinātniski tehniskās un patentu informācijas avotos. Veiktie eksperimentālie un klīniskie pētījumi liecina, par atbilstību kritērijam „izgudrojuma līmenis”.

RŪPNIECISKĀ IZMANTOŠANA

Izstrādātas 2 rūpnieciskās krēma formas – 65,0 g (pa 30,0 g) gaismas necaurlaidīgās alumīnija tūbās. Abu jaunā krēma sastāva formu stabilitāte un tehnoloģiskās īpašības saglabājas 6 mēnešu laikā istabas temperatūrā.

Informācijas avoti

1. <http://www.polismrd.com/articles-metabolicheski-j-prichiny-simptom-y-i-priznaki.html>, 08.07.2015.
2. Pat. Ru 2182822, C1, 2002, A61K9/06; A61P17/02.
3. <http://cosmocat.ru/publ/4-1-0-428>, 08.07.2015.
4. <http://www.frauleto.ru/articles/ceramidv-i-kozha/>, 08.07.2015.

5. http://Amari.ru/tematicheskie-stati/zdorove/immunitet_kozhi.html, 08.07.2015.
6. Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2008;75:772, 774, 776–777. doi: 10.3949/ccjm.75.11.772. *passim*.
7. Elias, PM, Holleran, WM, Calhoun, CJ, Quiec, D, Brown, BE, Behne, M, Feingold, KR: Permeability barrier homeostasis. The role of lipid processing. In: Loden M, Maibach HI (eds). *Dry Skin and Moisturizers: Chemistry and Function*. 2000 *Dermatology: Clinical and Basic Science Series*. New York: CRC Press, p 59–70.
8. Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM. Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent in vivo and ex vivo models. *Exp Dermatol* 2006; 15: 483-492.
9. Fluhr JW, Elias PM. Stratum corneum pH: Formation and function of the 'acid mantle'. *Exog. Dermatol*. 1, 163–175(2002).
10. Serup J, et al., eds. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. 2nd ed. CRC press, 2006.
11. Wilhelm K-P, et al., eds. *Bioengineering of the skin: skin imaging and analysis*. 2nd ed., 2007.
12. Pat. JP 2013516441, A, 2013, A61K8/97, A61Q19/00.
13. Pat. US 2013129803, A, 2013, A61K8/97, A61Q19/00.
14. Pat. RU 2458676, C2, 2012, A61K8/97, A61Q19/00.
15. Bissett DL, Chatterjee R, Hannon DP. Photoprotective effect of superoxide-scavenging antioxidants against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1990;7:56–62.
16. Burke KE, Clive J, Combs GF, Jr, Commisso J, Keen CL, Nakamura RM. Effects of topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in Skh:2 hairless mice. *Nutr Cancer*. 2000;38:87–97. doi: 10.1207/S15327914NC381_13.
17. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1013–1024. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.009.
18. Bikle D, Teichert A, Hawker N, Xie Z, Oda Y. Sequential regulation of keratinocyte differentiation by 1,25(OH)₂D₃, VDR, and its coregulators. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:396–404. doi:

- 10.1016/j.jsbmb.2006.12.063.
19. Takema Y, Hattori M, Aizawa K. The relationship between quantitative changes in collagen and formation of wrinkles on hairless mouse skin after chronic UV irradiation. *J Dermatol Sci.* 1996;12:56–63. doi: 10.1016/0923-1811(95)00467-X.
 20. Sardy M. Role of matrix metalloproteinases in skin ageing. *Connect Tissue Res.* 2009;50:132–138. doi: 10.1080/03008200802585622.
 21. Steenvoorden DP, Beijersbergen van Henegouwen G. Protection against UV-induced systemic immunosuppression in mice by a single topical application of the antioxidant vitamins C and E. *Int J Radiat Biol.* 1999;75:747–755. doi: 10.1080/095530099140096.
 22. Van de Kerkhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther.* 2006;19:252–263.
 23. Burke The effects of topical L-selenomethionine on protection against UVB-induced skin cancer when given before, during, and after UVB exposure// *J Drugs Dermatol* 2014 Oct;13(10):1214-23.
 24. Kircik LH, Del Rosso JQ, Aversa D. Evaluating Clinical Use of a Ceramide-dominant, Physiologic Lipid-based Topical Emulsion for Atopic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4:34-40.
 25. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2007 Feb;156(2):203-21. Review. PubMed PMID: 17223859.
 26. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders// *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(11):771-88.
 27. Jurkiewicz BA, Bissett DL, Buettner GR. Effect of topically applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. *J Invest Dermatol.* 1995;104:484–488.
 28. <http://www.vaseline.us>, 08.07.2015.
 29. <http://www.faqs.org/patents/app/20080319069>, 08.07.2015.
 30. <http://www.roz.ru/selena/>, 08.07.2015.
 31. Verdier-Sevrain S, Bonte F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 75-82.
 32. Pat. KR 101504908, B1, 2015, A61K8/97.
 33. Pat. KR 20140148149, A, 2014, A61K8/97; A61P17/00.

34. Pat. KR 20150008825, A, 2015, A61K8/14; A61Q19/00.
35. Pat. KR 20150011324, A, 2015, A61K8/97; A61Q19/00.
36. Pat. WO 2015013634, A, 2015, A61K8/68; A61Q19/00.
37. <http://www.drugs.com/mtm/selenium-sulfide-topical.html>, 08.07.2015.
38. Wu L, Huang ZH, Burau RG. Selenium accumulation and selenium-salt cotolerance in five grass species. *Crop Sci.* 1988;28:517–522.
39. Squalane: the natural moisturizer", by Rosenthal, Maurice L. in *Chemistry and Manufacture of Cosmetics* (3rd Edition), Editor: Schlossman, Mitchell L. (2002), 3(Bk. 2), 869-875.
40. Final report on the safety assessment of squalane and squalene". *Journal of the American College of Toxicology* 1 (2): 37–56. 1982.
41. <http://www.drugs.com/mmx/alpha-tocopherol.html>, 08.07.2015.
42. Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA (October 2002). "Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature". *Food Chem. Toxicol.* 40 (10): 1335–73.
43. Jens Birk Lauridsen (1976). "Food emulsifiers: Surface activity, edibility, manufacture, composition, and application". *Journal of the American Oil Chemists' Society* 53 (6): 400–407.
44. Ballmann C, Mueller BW. Stabilizing effect of cetostearyl alcohol and glyceryl monostearate as co-emulsifiers on hydrocarbon-free O/W glyceride creams. *Pharm Dev Technol.* 2008;13(5):433-45.
45. Akoh, Casimir C. (2006). *Handbook of Functional Lipids*. Washington, DC: Taylor & Francis.
46. <http://www.drugs.com/sfx/vaseline-dermatology-formula-side-effects.html>, 08.07.2015.
47. W. Sterry, R. Paus, W. Burgdorf; *Dermatology*, Stuttgart [etc.] : Thieme, 2006, p. 586.
48. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Copyright © 1999-2014 by John Wiley and Sons, Inc.

PRETENZIJAS

1. Krēms sejas ādas, kakla un dekoltē zonas epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanai pacientiem ar metabolisko sindromu raksturīgs ar to, ka satur selēn-L-metionīnu, α -tokoferola acetātu, skvalānu, metil-4-hidroksibenzoātu, glicerīna monostearātu 60, cetilspirtu, vidēji garo ķēžu triglicerīdus, balto vazelīnu, makrogola-20-glicerīna monostearātu, 1,2-propāndiolu un attīrītu ūdeni.
2. Krēms sejas ādas, kakla un dekoltē zonas epidermālās lipīdu barjeras atjaunošanai pacientiem ar metabolisko sindromu saskaņā ar pirmo pretenziju atšķiras ar to, ka satur selēn-L-metionīnu, α -tokoferola acetātu, skvalānu, metil-4-hidroksibenzoātu, glicerīna monostearātu 60, cetilspirtu, vidēji garo ķēžu triglicerīdus, balto vazelīnu, makrogola-20-glicerīna monostearātu, 1,2-propāndiolu un attīrītu ūdeni šādās komponentu masas attiecībās g (%):

selēn-L-metionīns	0,0005–0,0015;
α -tokoferola acetāts	0,50–1,50;
skvalāns	11,25–18,75;
metil-4- hidroksibenzoāts	0,05 0,15;
glicerīna monostearāts 60	2,52–4,20;
cetilspirts	3,78–6,29;
vidēji garo ķēžu triglicerīdi	4,72–7,87;
baltais vazelīns	16,05–26,74;
makrogols-20-glicerīna monostearāts	4,40–7,34;
1,2-propāndiols	6,29–10,49;
attīrīts ūdens	līdz 100,0.