(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
02 ноября 2017 (02.11.2017)

WIPO | PCT

(10) Номер международной публикации
WO 2017/188843 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 9/10 (2006.01)	*A61K 47/06* (2006.01)
A61K 35/74 (2015.01)	*A61K 47/12* (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)	*A61K 47/10* (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)	*A61K 47/44* (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)	*A61P 17/06* (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)	*A61P 17/10* (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2016/000263

(22) Дата международной подачи:
29 апреля 2016 (29.04.2016)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(72) Изобретатель; и

(71) Заявитель: **ГРИШКОВА, Елизавета Сергеевна (GRISHKOVA, Elizaveta Sergeevna)** [RU/RU]; Варшавское шоссе, 152, корп.8, кв.79, Москва, 117405, Moscow (RU).

(74) Агент: **АПАРИНА, Татьяна Викторовна (APARINA, Tatiana Viktorovna)**; ООО "МБИ Центр Новослободская", ул. Новослободская, 45, корп. В, Москва, 127055, Moscow (RU).

(81) Указанные государства *(если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства *(если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— *с отчётом о международном поиске (статья 21.3)*

(54) **Title:** THERAPEUTIC COSMETIC AGENT FOR THE PREVENTION AND COMPREHENSIVE TREATMENT OF DERMATOSES

(54) **Название изобретения:** ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЗОВ

(57) **Abstract:** The invention relates to the field of medicine, and more particularly to cosmetology, and concerns the development of a composition that can be used in cosmetology and dermatology practice. The technical result, which is achieved in implementing the claimed invention, consists in creating a new composition that possesses the properties of a therapeutic cosmetic agent by means of using bacteriorhodopsin as the active component of the cosmetic agent in the comprehensive treatment of dermatoses and/or in the care of normal skin by disclosing new specific biological features of bacteriorhodopsin of the halophilic bacteria Halobacterium salinarum VKPM V-11850. Said technical result is achieved by using a composition based on bacteriorhodopsin of the strain of halophilic bacteria Halobacterium salinarum VKPM V-11850, said strain containing bacteriorhodopsin at a concentration of 0.01% - 0.05%, as the primary substance, and excipients of the composition (a hydrophobic component, an anti-inflammatory component, an antioxidant, propylene glycol, Trilon B, an emulsifier and a p-oxybenzoic acid ester), to support normal function of the skin of the face and the body, and/or of the therapeutic agent in the complex treatment of dermatoses.

(57) **Реферат:** Изобретение относится к области медицины, в частности к косметологии, и касается разработки композиции, применяемой в косметологической и дерматологической практике. Технический результат, достигаемый при реализации заявленного изобретения, заключается в создании новой композиции, обладающей свойствами лечебно- косметического средства, посредством применения бактериородопсина в качестве активного компонента косметического средства при комплексном лечении дерматозов и/или по уходу за кожей в норме за счет раскрытия новых специфических биологических особенностей бактериородопсина галофильных бактерий Halobacterium salinarum ВКПМ В-11850. Указанный технический результат достигается за счет применения композиции на основе бактериородопсина штамма галофильных бактерий Halobacterium salinarum ВКПМ В-11850, содержащего бактериородопсин в концентрации 0,01% - 0,05%, в качестве основного вещества и вспомогательные вещества композиции (гидрофобный компонент, противовоспалительный компонент, антиоксидант, пропиленгликоль, трилон Б, эмульгатор, эфир п-оксибензойной кислоты) для поддержания нормального функционирования кожи лица и тела и/или лечебного средства при комплексном лечении дерматозов.

WO 2017/188843 A1

ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЗОВ

Область техники

Изобретение относится к области медицины и косметологии и касается разработки лечебно-косметических средств, применяемых в косметологической и дерматологической практике.

Предшествующий уровень техники

В структуре кожной патологии иммуноопосредованные или аллергические заболевания кожи, так называемые аллергодерматозы, занимают доминирующее место. Аллергодерматозами страдает по разным источникам от 10% до 15% населения планеты. Данные различных исследователей свидетельствуют не только о значительном увеличении числа больных (в среднем на 5% ежегодно), но и об утяжелении течения аллергических заболеваний кожи. Четкая тенденция к увеличению тяжелых клинических форм, склонность к диссеминации кожных высыпаний, частые рецидивы, низкий процент выздоровления выдвигают проблему лечения аллергической патологии кожи на одно из первых мест в современной клинической медицине.

В патенте GB 2123292, опубликованном 01.02.1984 предложены препараты для местного применения, содержащие кортикостероид. В качестве стероида может применяться бетаметазона дипропионат в количестве 0,005 – 2 мас.%. Данный препарат обладает противовоспалительным действием и дополнительно включает эмульгатор, консервант и, необязательно, другие вспомогательные и/или активные ингредиенты. Однако конкретные примеры составов на основе бетаметазона дипропионата отсутствуют.

В патенте US 4,370,322, опубликованном 25.01.1983, предложена противовоспалительная фармацевтическая композиция в виде мази, содержащая кортикостероид, например бетаметазона дипропионат и липофильные целевые добавки, предпочтительно, дибутиладипат. Дополнительно состав может содержать другие вспомогательные ингредиенты, например, бетаметазона дипропионат – 0,05 мас.%, пчелиный воск – 10 мас.%, микрокристаллический воск – 20 мас.%, дибутиладипат – остальное. Известный состав характеризуется приемлемыми показателями высвобождения действующего вещества и, соответственно, терапевтической эффективности, однако, его применение может усилить побочные эффекты из-за

нарушения дыхания и терморегуляции кожи, что создает морфологическую основу для осложнений и рецидивов патологического процесса.

В патенте GB 2122087, опубликованном 11.01.1984, описана фармацевтическая композиция, включающая кортикостероид, например эфир бетаметазона, спирт, например этанол, полиэтиленгликоль, моноглицерид, неионное ПАВ и/или воду. Наличие в составе полиэтиленгликолей может привести при длительном применении препарата к раздражению и обессушиванию кожи, а в случае сухих дерматозов – к отсутствию выраженного действия и усугублению болезни.

В патенте US 4,489,070, опубликованном 18.12.1984, приводятся сведения о фармацевтической композиции на основе бетаметазона дипропионата, предлагаемой под торговым названием «Diprosone», которая содержит в качестве вспомогательных веществ очищенную воду, гидрофобный компонент (минеральное масло, петролатум), эмульгатор (моноцетиловый эфир полиэтиленгликоля, цетостеариловый спирт), одноосновный натрийфосфат, фосфорную кислоту, консервант (4-хлор-м-крезол) и пропиленгликоль. Однако известный состав недостаточно эффективен и с целью усиления терапевтического действия предлагается фармацевтическая композиция, включающая бетаметазона дипропионат, гидрофобный компонент (петролатум, белый воск), 70%-ный водный раствор сорбитола, регулятор pH, эмульгатор, консервант, предпочтительно 4-хлор-м-крезол, пропиленгликоль, воду и циклометикон (прототип, патент США 4489071). Состав более эффективен, чем крем «Diprosone», однако характеризуется нестабильностью показателей качества в ходе хранения и, как следствие, малым сроком годности. Кроме того, присутствие в составе 4-хлор-м-крезола дополнительно способствует возникновению нежелательных реакций, как, например, раздражение кожи.

Все вышеуказанные примеры содержат в своем составе только стероидные гормоны. Их местное применение в составе кремов и мазей приемлемо, но ограниченно их длительное использование. Однако, как показывают практические результаты использования таких кремов, у больных возникает «синдром отмены», что выражается в повторном и более расширенном дерматозе. Бактериородопсин в сочетании со стероидными гормонами снимает побочный эффект «синдром отмены» и усиливает противовоспалительное действие стероидного гормона.

В связи с этим особую важность приобретают вопросы создания композиций для ухода за кожей при острых и хронических дерматозах. Патогенетически обоснованным и эффективным средством при аллергодерматозах является применение природного ретиноида, бактериородопсина. При наружном и системном применении ретиноиды

оказывают антикомедогенное, себостатическое, противовоспалительное, керато- и иммуномодулирующее действие, активирует процессы регенерации в коже, стимулирует синтез коллагена, увеличивает продукцию мукополисахаридов и гликозаминогликанов.

Такая композиция эффективна не только при аллергодерматозах, но и при гнойничковых заболеваний кожи, инфицированных ран, пролежней, ожогов I-III степени, трофических язв, акне.

Наиболее близким к заявляемому изобретению является препарат на основе штамма Halobacterium halobium 35311 (ВКПМ В – 1739). Указанный штамм рекомендован для получения препарата, обладающего антиоксидантной активностью и модулирующего физиологические и иммунологические процессы в организме. Указанный штамм продуцирует широкий спектр биологической макробиотической активности. Противорадикальное действие препарата останавливает разрушительное действие лабильных свободных радикалов. На основе штамма галофильных бактерий Halobacterium halobium 353 Пущинский создан препарат, представляющий собой лиофильно высушенный порошок биомассы галобактерий непатогенного штамма Halobacterium Halobium 353П, названный «Баксин», раскрытый в опубликованном 27.04.1998 патенте RU 2109515. Порошок «Баксин» используют как биологически активную добавку к пище - нутрицевтик.

Раскрытие изобретения

Задача, на решение которой направлено заявленное изобретение, заключается в расширении арсенала композиций, применяемых в качестве лечебно-косметических средств по уходу за кожей при комплексном лечении дерматозов, гнойничковых заболеваний кожи, инфицированных ран, пролежней, ожогов I-III степени, трофических язв, акне.

Технический результат, достигаемый при реализации заявленного изобретения, заключается в повышении стабильности лечебно-косметического средства, повышении эффективности бактериородопсина и отсутствии побочного раздражающего действия.

Указанный технический результат достигается за счет того, что лечебно-косметическое средство для профилактики и комплексного лечения дерматозов содержит действующее вещество – бактериородопсин, вспомогательные вещества – воду, гидрофобный компонент, противовоспалительный компонент и целевые добавки – пропиленгликоль, эмульгатор, эфир п–оксибензойной кислоты при следующем соотношении ингредиентов, мас.%:

Бактериородопсин – 0,01 – 0,05;

Гидрофобный компонент – 15,0 – 40,2;

Противовоспалительный компонент – 0,02 – 1,33;

Антиоксидант – 0,01 – 0,5;

Пропиленгликоль – 2,0 – 15,0;

Трилон Б – 0,01 – 0,5;

Эмульгатор – 3,0 – 15,0;

Эфир п-оксибензойной кислоты – 0,02 – 0,5;

Вода – остальное.

Указанный технический результат достигается также за счет того, что в качестве гидрофобного компонента используют вазелин или твердый парафин или вазелиновое масло; в качестве противовоспалительного компонента используют бетаметазона дипропионат или бетаметазона валерат, или бетаметазона динатрия фосфат, или бетаметазона ацетат, или ацетонид флуоцинолона, или 14-членные макролиды, или 15-членные макролиды или 16-членные макролиды, или неомицина сульфат, или бацитрацин цинк; в качестве 14-членных макролидов используют эритромицин, или рокситромицин, или кларитромицин; в качестве15-членного макролида используют азитромицин, а в качестве16-членных макролидов используют мидекамицин, или спирамицин, или джозамицин.

Основное вещество лечебно-косметического средства – бактериородопсин – ретиналь-содержащий белок пурпурных мембран галобактерий Halobacterium salinarum. Ретиналь – это альдегидная форма витамина А.

Штаммы бактерий Halobacterium salinarum – естественные обитатели соленых озер, где концентрация NaCl может достигать 4 М, что в 6 раз выше, чем в морской воде. Бактериородопсин ранее находил применение в качестве стимулятора роста растений и, в этом случае, ретиналь бактериородопсина использовался как физиологический регулятор жизнедеятельности растительных клеток. Однако, как выяснилось в ходе исследований, бактериородопсин благоприятно влияет не только на рост и развитие клеток растений, но и на рост и нормальное функционирование клеток кожи человека. Это позволяет применять бактериородопсин по новому назначению, а именно получать препараты, обладающие необходимыми свойствами для поддержания нормального функционирования кожи лица и тела или при комплексном решении кожных проблем.

Бактерии рода Halobacterium salinarum не обладают зоопатогенными или фитопатогенными свойствами и не представляют опасность для человека, поэтому работа

с ними не требует специальных мер предосторожности. Эти выводы подтверждаются исследованиями Томаса Кавалир-Смита, опубликованными в его статье Cavalier-Smith T. The neomuran origin of archaebacteria, the negibacterial root of the universal tree and bacterial megaclassification. Int. J. of Syst. And Envir.Microb. 2002, 52, 7-76.

Заявляемое лечебно-косметическое средство может быть получено известными методами, используемыми для приготовления мягких лекарственных форм, например добавлением противовоспалительного компонента (бетаметазона дипропионата), эфира оксибензойной кислоты и части пропиленгликоля к предварительно приготовленной эмульсии гидрофобного компонента, воды и остальных целевых добавок, или гомогенизированием раствора действующего вещества в пропиленгликоле с остальными ингредиентами. Однако приведенные способы не являются исчерпывающими и даны только в качестве примеров. Неводный гидрофильный растворитель пропиленгликоль служит растворителем эфира оксибензойной кислоты и бетаметазона в технологическом процессе приготовления композиции. Предпочтительное количество пропиленгликоля составляет 2,5 – 15,0 мас.%.

Согласно изобретению гидрофобный компонент основы включает комбинацию вазелина, твердого парафина и вазелинового масла. Предпочтительно использовать данные ингредиенты в массовом соотношении 1:(2-4):(4-8), что позволяет улучшить смягчающее и увлажняющее действие препарата при местном применении. Гидрофобный компонент служит также для более полного высвобождения действующего вещества, бактериородопсина из основы композиции и его проникновения в кожу.

Присутствующий в составе комплексообразователь - трилон Б (или динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) повышает терапевтическую эффективность лечебно-косметического средства за счет связывания ионов металлов, которые ингибируют противовоспалительный компонент композиции и снимают раздражающее действие на кожу, и одновременно синергетически потенцирует действие антиоксиданта.

Примерами антиоксидантов, включаемых в состав лечебно-косметического средства, являются натрия сульфит, натрия гидросульфит, 2,3-диметил-1,4-ди(3,4-дигидроксифенил)бутан, монотиоглицерол, натрийизоаскорбат, натрийгидроксиметансульфинат дигидрат и аналогичные соединения, предпочтительно натрия сульфит. Антиоксиданты предотвращают разрушительное действие окислителей как на основное вещество композиции – бактериородопсин, так и на вспомогательные вещества.

Примерами противовоспалительных компонентов, включаемых в состав лечебно-косметического средства, являются бетаметазона дипропионат, бетаметазона валерат, бетаметазона динатрия фосфат, бетаметазона ацетат, ацетонид флуоцинолона, 14-членные макролиды (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные макролиды (азитромицин) и 16-членные макролиды (мидекамицин, спирамицин, джозамицин), неомицина сульфат, бацитрацин цинк.

В качестве эмульгатора могут быть использованы высокомолекулярные спирты, их оксиалкильные производные, натриевые соли сульфоэфиров этих спиртов, твины, спены, жиросахара или смеси указанных веществ. Примерами эмульгаторов являются цетостеариловый спирт или эмульгатор 1 (смесь первичных высших жирных спиртов с числом углеродных атомов от 16 до 20 и натриевых солей сульфоэфиров таких спиртов), или эмульгатор марки «Lanette» (смесь высокомолекулярных спиртов с числом углеродных атомов от 14 до 20, в основном цетилового и стеарилового, и, необязательно, натрий алкилсульфатов (в основном натрийлаурилсульфат и натрийстеарилсульфат)), или эмульгирующий воск, соответствующий требованиям Британской фармакопеи 1998 г.

Предпочтительно в качестве эфира оксибензойной кислоты, выполняющего в лечебно-косметическом средстве функцию консерванта, использовать метиловый и/или пропиловый эфиры п-оксибензойной кислоты, более предпочтительно - метиловый эфир. Консерванты способствуют длительному хранению композиции.

Основное вещество лечебно-косметического средства, бактериородопсин, добавляют на заключительной стадии приготовления композиции.

Варианты осуществления изобретения

Препарат бактериородопсина получают следующим образом.

Штамм галофильных бактерий Halobacterium salinarum ВКПМ В-11850 выращивают в колбах емкостью 750 мл в объеме среды выращивания 300 мл при освещении люминесцентными лампами дневного света до стационарной стадии роста на круговой качалке при 37^0С и встряхивании 100 об/мин. Для выращивания используют среду следующего состава (мас.%): пептон - 1, дрожжевой экстракт - 0,5, NaCl – 25, $MgSO_4$ – 2, KCl – 0,2, цитрат натрия – 0,3, глицерин – 0,1, $CaCl_2$ – 0,02, вода – остальное, pH среды – 7,2 – 7,4.

Через 6 суток осадок отделяют центрифугированием при 7000 g 10 мин и полученную биомассу взвешивают. Затем к осадку (20 г) приливают дистиллированную

воду в объеме 300 мл и инкубируют при перемешивании в условиях комнатной температуры в течение 16 часов.

После центрифугирования при 7000 g в течение 10 мин и 4^0C осадок отбрасывают, а полученный супернатант центрифугируют при 50000 g в течение 40 мин и 4^0C. Супернатант отбрасывают, к полученному осадку приливают дистиллированную воду в том же объеме, осадок суспендируют, а полученную суспензию лизата бактерий центрифугируют при 50000 g в течение 40 мин и 4^0C. Такую манипуляцию суспендирования осадка в воде с последующим высокоскоростным центрифугированием повторяют до тех пор, пока в суспендируемом осадке после очередного центрифугирования отношение оптической плотности раствора при длине волны 280 нм к оптической плотности раствора при длине волны 570 нм (D280\D570) будет составлять менее 2,5. После чего супернатант либо лиофильно высушивают, либо оставляют в виде концентрированного водного раствора. Количество бактериородопсина определяют при длине волны 570 нм, а концентрацию вычисляют по следующей формуле:

$C = D \bullet Mr \bullet Vp\text{-}pa \bullet Vкюв / Eбр \bullet Vпробы$,

где:

D – оптическая плотность раствора при длине волны 570 нм;

Mr – молекулярная масса бактериородопсина (26700);

Vp-pa – общий объем раствора бактериородопсина;

Vкюв – объем раствора бактериородопсина в спектрофотометрической кювете;

Eбр – коэффициент молярного поглощения бактериородопсина (63000 М-1см-1);

Vпробы – объем пробы бактериородопсина в спектрофотометрической кювете.

Более подробно изобретение иллюстрируется следующими примерами.

ПРИМЕР 1.

Состав № 1.

Бактериородопсин – 0,048 г;

Гидрофобный компонент (вазелин, твердый парафин, вазелиновое масло) – 48 г;

Противовоспалительный компонент – 0,1025 г;

Антиоксидант – 0,32 г;

Пропиленгликоль – 11,2 г;

Трилон Б – 0,16 г;

Эмульгатор – 14,4 г;

Эфир п-оксибензойной кислоты – 0,32 г.

Раствор 0,1025 г бетаметазона дипропионата в части пропиленгликоля добавляют к эмульсии, полученной последовательным смешением 4,8 г вазелина, 9,6 г твердого парафина, 33,6 г вазелинового масла и 14,4 г эмульгатора (цетостеариловый спирт) с водным раствором семиводного сульфита натрия (0,32 г) и трилона Б (0,16 г) и раствором 0,32 г метилового эфира п-оксибензойной кислоты в остатке пропиленгликоля (общее количество пропиленгликоля – 11,2 г) и перемешивают при 55 – 65^{0}С до однородного состояния, после чего охлаждают до температуры 18 – 24^{0}С.

При этой температуре в полученную смесь добавляют 0,048 г лиофильно высушенного бактериородопсина и перемешивают 15 – 20 минут.

В результате получается крем (200 г) розового цвета, удовлетворяющий требованиям на фармацевтическое средство (по внешнему виду, однородности и другим показателям).

ПРИМЕР 2.

Процедуры выполняются аналогично, как в примере 1, с тем отличием, что в примере 2 применяют концентрированный раствор бактериородопсина и добавляют его в композицию до конечной концентрации 0,01 – 0,05 мас.%.

ПРИМЕР 3.

Процедуры выполняются аналогично, как в примере 1, с тем отличием, что в примере 3 применяют эмульгатор марки «Lanette SX» и пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты.

ПРИМЕР 4.

Процедуры выполняются аналогично как в примере 1, с тем отличием, что в примере 4 смесь метилового и пропилового эфиров оксибензойной кислоты (2:1) и указанные консерванты вводят в состав совместно с бетаметазоном дипропионатом.

ПРИМЕР 5.

Состав № 2.

Бактериородопсин – 0,048 г;

Гидрофобный компонент (вазелин, твердый парафин, вазелиновое масло) – 48 г;

Противовоспалительный компонент – 2 г;

Антиоксидант – 0,32 г;

Пропиленгликоль – 11,2 г;

Трилон Б – 0,16 г;

Эмульгатор – 14,4 г;

Эфир п-оксибензойной кислоты – 0,32 г.

Эмульсия, полученная последовательным смешением 4,8 г вазелина, 9,6 г твердого парафина, 33,6 г вазелинового масла и 14,4 г эмульгатора (цетостеариловый спирт) с водным раствором семиводного сульфита натрия (0,32 г) и трилона Б (0,16 г) и раствором 0,32 г метилового эфира п-оксибензойной кислоты в пропиленгликоле и перемешивают при 55 – 65 ^{0}C до однородного состояния, после чего охлаждают до температуры 30 – 35^{0}C, смешивают при этой температуре со смесью 2 г порошка эритромицина (макролида). Порошок макролида перед добавлением предварительно измельчают в дезинтеграторе. Перемешивают в течение 10 – 15 мин, после чего охлаждают до температуры 18 – 24^{0}C.

При этой температуре в полученную смесь добавляют 0,048 г лиофильно высушенного бактериородопсина и перемешивают 15 – 20 минут.

В результате получается крем (200 г) розового цвета, удовлетворяющий требованиям на фармацевтическое средство (по внешнему виду, однородности и другим показателям).

ПРИМЕР 6.

Процедуры выполняются аналогично, как в примере 5, с тем отличием, что в примере 6 применяют концентрированный раствор бактериородопсина и добавляют его в композицию до конечной концентрации 0,01 – 0,05 мас.%.

ПРИМЕР 7.

Состав № 3.

Бактериородопсин – 0,048 г;

Гидрофобный компонент (вазелин, твердый парафин, вазелиновое масло) – 48 г;

Противовоспалительный компонент – бацитрацин цинк 0,7 г и неомицин сульфат 1,5 г;

Антиоксидант – 0,32 г;

Пропиленгликоль – 11,2 г;

Трилон Б – 0,16 г;

Эмульгатор – 14,4 г;

Эфир п-оксибензойной кислоты – 0,32 г.

Эмульсия, полученная последовательным смешением 4,8 г вазелина, 9,6 г твердого парафина, 33,6 г вазелинового масла и 14,4 г эмульгатора (цетостеариловый спирт) с водным раствором семиводного сульфита натрия (0,32 г) и трилона Б (0,16 г) и раствором 0,32 г метилового эфира п-оксибензойной кислоты в пропиленгликоле и перемешивают при 55 – 65^{0}C до однородного состояния, после чего охлаждают до температуры 30 – 35^{0}C,

смешивают при этой температуре со смесью бацитрацина цинка 0,7 г и неомицина сульфата 1,5 г. Смесь порошков перед добавлением предварительно измельчают в дезинтеграторе. Перемешивают в течение 10 – 15 мин, после чего охлаждают до температуры 18 – 24^{0}С.

При этой температуре в полученную смесь добавляют 0,048 г лиофильно высушенного бактериородопсина и перемешивают 15 – 20 минут.

В результате получается крем (200 г) розового цвета, удовлетворяющий требованиям на фармацевтическое средство (по внешнему виду, однородности и другим показателям).

ПРИМЕР 8.

Процедуры выполняются аналогично, как в примере 7, с тем отличием, что в примере 8 применяют концентрированный раствор бактериородопсина и добавляют его в композицию до конечной концентрации 0,01 – 0,05 мас.%.

Полученные лечебно-косметические средства удовлетворяют требованиям на фармацевтическое средство.

ПРИМЕР 9.

Применение лечебно-косметического средства при аллергодерматозах.

Пациенты в возрасте от 23 до 47 лет наносили лечебно-косметическое средство (состав №1) на сухую чистую кожу лица и тела. Степень поражения кожи у пациентов колебалась в пределах 40 – 80%. Лечебно-косметическое средство наносилось как однократно, так и двукратно в день. Эффект от нанесения достигается на 4 – 5 сутки. В дальнейшем после обнаружения желаемого эффекта, предлагаемое средство используется по усмотрению пациента.

Всеми пациентами отмечается, что применяемое лечебно-косметическое средство обладает хорошими физико-химическими свойствами, быстро всасывается и не оставляет следов на одежде и постельных принадлежностях. Оно также не обладает отталкивающим запахом и не требует специализированных средств ухода за кожей. Всеми пациентами отмечается, что применяемое лечебно-косметическое средство устраняет зоны поражения на коже и обеспечивает улучшение внешнего вида кожи. Кожа приобретает естественный здоровый вид. За все время применения предлагаемого средства побочных эффектов не наблюдалось.

ПРИМЕР 10.

Применение лечебно-косметического средства при гнойничковых поражениях кожи.

Пациенты в возрасте от 18 до 24 лет наносили композицию (состав № 2) на сухую чистую кожу лица с угревой сыпью. Лечебно-косметическое средство наносилось как однократно, так и двукратно в день. Эффект от нанесения достигается на 3 – 4 сутки. В дальнейшем после обнаружения желаемого эффекта, предлагаемое средство используется по усмотрению пациента.

По мнению всех пациентов при использовании лечебно-косметического средства отсутствовал общий дискомфорт от лечения, отмечалась удовлетворенность пациентами свойствами кожи после лечения и они свидетельствовали о хорошей переносимости препарата и удовлетворенности от использования заявляемого наружного средства.

ПРИМЕР 11.

Применение лечебно-косметического средства при гнойничковых поражениях кожи.

Пациенты в возрасте от 18 до 40 лет наносили лечебно-косметическое средство (состав № 3) на сухую чистую кожу с угревой сыпью. Лечебно-косметическое средство наносилось как однократно, так и двукратно в день. Эффект от нанесения достигается на 5 – 7 сутки. В дальнейшем после обнаружения желаемого эффекта, предлагаемое средство используется по усмотрению пациента.

По мнению всех пациентов при использовании лечебно-косметического средства отсутствовал общий дискомфорт от лечения, отмечалась удовлетворенность пациентами свойствами кожи после лечения и они свидетельствовали о хорошей переносимости препарата и удовлетворенности от использования заявляемого наружного средства.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лечебно-косметическое средство для профилактики и комплексного лечения дерматозов, содержащее действующее вещество – бактериородопсин, вспомогательные вещества – воду, гидрофобный компонент, противовоспалительный компонент и целевые добавки – пропиленгликоль, эмульгатор, эфир п–оксибензойной кислоты при следующем соотношении ингредиентов, мас.%:

Бактериородопсин – 0,01 – 0,05;

Гидрофобный компонент – 15,0 – 40,2;

Противовоспалительный компонент – 0,02 – 1,33;

Антиоксидант – 0,01 – 0,5;

Пропиленгликоль – 2,0 – 15,0;

Трилон Б – 0,01 – 0,5;

Эмульгатор – 3,0 – 15,0;

Эфир п-оксибензойной кислоты – 0,02 – 0,5;

Вода – остальное.

2. Лечебно-косметическое средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве гидрофобного компонента используют вазелин, твердый парафин, вазелиновое масло.

3. Лечебно-косметическое средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве противовоспалительного компонента используют бетаметазона дипропионат или бетаметазона валерат, или бетаметазона динатрия фосфат, или бетаметазона ацетат, или ацетонид флуоцинолона, или 14-членные макролиды, или 15-членные макролиды или 16-членные макролиды, или неомицина сульфат, или бацитрацин цинк.

4. Лечебно-косметическое средство по п.3, отличающееся тем, что в качестве 14-членных макролидов используют эритромицин, или рокситромицин, или кларитромицин.

5. Лечебно-косметическое средство по п.3, отличающееся тем, что в качестве15-членного макролида используют азитромицин.

6. Лечебно-косметическое средство по п.3, отличающееся тем, что в качестве16-членных макролидов используют мидекамицин, или спирамицин, или джозамицин.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2016/000263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see supplemental sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/10, 35/74, 31/573, 31/7048, 31/05, 33/30, 47/06, 47/12, 47/10, 47/44, A61P 17/06, 17/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Espacenet, Google, PubMed, RUPAT, USPTO, PatSearch (RUPTO internal)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0134701 A1 (B.R.L. LABORATORY INC.) 15.05.2014, claims 1, 2, 3, 6, 10, paragraphs [0006], [0027], [0030]	1-6
Y	RU 2225208 C1 (OTKRYTOE AKTSIONERNOE OBSHCHESTVO "KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII KOMBINAT "AKRIKHIN") 10.03.2004, the claims, p. 3, left-hand column, lines 1-13, abstract	1-6
Y	RU 2008102510 A (STIFEL LABORATORIS, INK.) 10.08.2009, claim 1, 17	4-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 December 2016 (01.12.2016)	22 December 2016 (22.12.2016)
Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2016/000263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/10 *(2006.01)*
A61K 35/74 *(2015.01)*
A61K 31/573 *(2006.01)*
A61K 31/7048 *(2006.01)*
A61K 31/05 *(2006.01)*
A61K 33/30 *(2006.01)*
A61K 47/06 *(2006.01)*
A61K 47/12 *(2006.01)*
A61K 47/10 *(2006.01)*
A61K 47/44 *(2006.01)*
A61P 17/06 *(2006.01)*
A61P 17/10 *(2006.01)*

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2016/000263

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(см. дополнительный лист)

Согласно Международной патентной классификации МПК

B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)

A61K 9/10, 35/74, 31/573, 31/7048, 31/05, 33/30, 47/06, 47/12, 47/10, 47/44, A61P 17/06, 17/10

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

Espacenet, Google, PubMed, RUPAT, USPTO, PatSearch (RUPTO internal)

C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	US 2014/0134701 A1 (B.R.L. LABORATORY INC.) 15.05.2014, пп. 1, 2, 3, 6, 10 формулы, параграфы [0006], [0027], [0030]	1-6
Y	RU 2225208 C1 (ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОМБИНАТ "АКРИХИН") 10.03.2004, формула, с. 3, левая кол., строки 1-13, реферат	1-6
Y	RU 2008102510 A (СТИФЕЛ ЛАБОРАТОРИС, ИНК.) 10.08.2009, пп. 1, 17 формулы	4-6

☐ последующие документы указаны в продолжении графы C.

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным

"E" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее

"L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)

"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.

"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета

"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение

"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности

"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске
01 декабря 2016 (01.12.2016)	22 декабря 2016 (22.12.2016)

Наименование и адрес ISA/RU:
Федеральный институт промышленной собственности,
Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59,
ГСП-3, Россия, 125993
Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37

Уполномоченное лицо:
Н. Лилинчук

Телефон № (495)531-64-81

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ
Классификация предмета изобретения

Номер международной заявки

PCT/RU 2016/000263

A61K 9/10 *(2006.01)*
A61K 35/74 *(2015.01)*
A61K 31/573 *(2006.01)*
A61K 31/7048 *(2006.01)*
A61K 31/05 *(2006.01)*
A61K 33/30 *(2006.01)*
A61K 47/06 *(2006.01)*
A61K 47/12 *(2006.01)*
A61K 47/10 *(2006.01)*
A61K 47/44 *(2006.01)*
A61P 17/06 *(2006.01)*
A61P 17/10 *(2006.01)*