

Даний винахід має відношення до композиції на рослинних екстрактах *Ajuga reptans* для стимулювання росту волосся.

Зокрема, даний винахід має відношення до препаратів, на рослинних екстрактах *Ajuga reptans* для профілактики і лікування андрогенної alopecії.

Відомо, що волос і волосся - кератинізовані волоски епідермального походження, характерні для всіх ссавців, включаючи людей.

Життя і рост волосу і волосся у ссавців регулюється циклом проліферації кератиноцитів, наявних бульбарній матриці, тоді як пігментація волосся походить від наявності меланоцитів між клітинами матриці. Хоча рост волосся є відносно швидким у ссавців, від 0.1 до 0.4мм за день у людей, це не необмежено. За винятком декількох певних випадків, в яких це може продовжуватися протягом декількох років, його тривалість загалом коротка, звичайно з 2 до 5 місяців. У активній фазі росту (Anagen), клітини матриці при швидкій проліферації продукують новий проліферативний матеріал. Anagen-фаза в свою чергу діляться на шість стадій в залежності від бульбарної зрілості, папілярного росту і росту волосся. Найдовша фаза росту - Anagen VI. У середньому, 86% волосся на людському скальпі знаходиться в Anagen фазі активного росту протягом оціненого періоду від 4 до 8 років.

Це завершується періодом регресу матриці, яка втрачає прямий контакт з дермальним сосочком, перериванням потоку живлення і кисню, необхідного для катагенної фази росту волосся. У цій фазі як цибулина волосся, так і дермальний сосочок залишаються з'єднаними за допомогою базальної тонкої пластини і поволі мігрують у напрямку поверхні шкіри. Приблизно 1% волосся на скальпі знаходиться катагенній фазі протягом періоду приблизно двох тижнів. У термінальній (телогенній) фазі циклу росту волосся, цибулина волосся набуває булавоподібної форми і відокремлюється від сосочка, який "регресує". Сосочок і цибулина продовжують рухатися у напрямку до поверхні шкіри майже, оскільки нарощується еректорний м'яз волосся. Пасмо волосся може залишитися за цієї умови більш або менш довгий період часу, але може легко стягнутися і видалитися. Перед утворенням, нова брунька волоссяного фолікулу диференціюється, що дає початок новому циклу. Близько 13% волосся на людському скальпі знаходиться телогенній фазі протягом близько 3-4 місяців.

Тип волосся, продукованого фолікулом, може змінюватися і залежить від типу гормональних сигналів, присутніх в гіподермі, специфічних стероїдних гормонах від гонад і в деяких випадках від надниркових залоз, як наприклад, тестостерон. Цей гормон, або його більш активний метаболіт, 5альфа-дигідротестостерон, протягом статевої зрілості, викликає вторинні статеві ознаки, як наприклад, ріст волосся в області лобка, пахви і у чоловіків бороди з трансформацією волоссяного покриву до термінального волосся. Нещодавно було знайдено, що у чоловіків з андрогенною alopecією або плішивістю, термінальне волосся трансформується у волоссяний покрив.

Добре відомо, що плішивість або андрогенна alopecія - вид плішивості, на яку страждають більшість людей з втратою волосся. Це ураження складається з прогресивної мініатюризації і спливання на поверхню волоссяних фолікулів. Є генетична схильність щодо андрогенної alopecії. Що вірогідніше всього передається - ферменти, що опосередковують конверсію і кумуляцію андрогенних гормонів, наприклад: дві ізоформи 5альфа-редуктази (тип 1 і тип 2), P 450 ароматази і цитозольні рецептори андрогенів.

У чоловіків зі схильністю для андрогенної alopecії, втрата волосся може початися в будь-який момент після статевої зрілості, коли сироваткові рівні андрогенів зростають, тому для експресії андрогенної плішивості як тестостерон, так і 5альфа-редуктази, які здатні конвертувати тестостерон в дигідротестостерон, необхідні. У чоловіків DHT (дигідротестостерон), здається, найбільш важливий в андрогенному облісінні, тоді як у жінок DHEA (дигідроепіандростерон), синтезований наднирковими залозами на 95% і андростендіон, синтезований на 50% яєчником і 30% наднирковими залозами. Ці гормони мають швидше слабку андрогенну активність на периферії, проте, більша кількість конвертується до гармонів з андрогенною активністю.

DHT шкідливий для генетично схильних волоссяних фолікулів скальпа. Це - гормон, який перетворює волоссяний покрив в термінальне волосся у підлітків. Також було підтверджено, що інші перетворення цього гормону є причиною себореї. 5альфа-редуктаза домінує в скальпі для сприяння кумуляції DHT. Під дією DHT, волоссяні фолікули прогресивно зменшуються і тому волосся із них також маленьке і здається набагато менш численним. Продукування пігменту зменшує, надаючи враження відсутності волосся, навіть якщо воно тонке і гіпопігментоване. Анагена фаза росту також скорочена і тому волосся менш довге.

Аутоімунна реакція щодо фолікула ускладнює ситуацію, ініціюючи і укомпозитуючи шляхом DHT, імунна система ідентифікує фолікул, пошкоджений DHT як чужорідне тіло і пробує ліквідувати його. Деякі форми alopecія характеризуються наявністю запальних інфільтратів в перифолікулярних областях дерми. Дослідження здійснюване на цибулинах волосся, одержаних від чоловіків з андрогенною alopecією, показало в зонах переходу між областями з волоссям і без волосся, наявність мастоцитарної дегрануляції і лейкоцитарної інфільтрації спочатку присутніх в області опуклості, допущених в область основних здорових клітин системи волосся, з подальшим поширенням до перибульбарної області. Завершальний результат запального процесу - фібротичні і рубцеві перетворення фолікула з втратою основних клітин і тому зменшення здатності відростання волосся. Після декількох років, фолікули більше не продукують термінальне волосся, але волосся, назване "волоссяний покрив", тобто подібно такому у новонароджених малюків, не пігментоване природним кольором волосся і надзвичайно мале, майже невидиме.

Що здається важливим - не кількість тестостерону в крові, але концентрації на сальному рівні ферментів, необхідних для перетворення слабкіших андрогенів до сильніших в андрогени, а також кількість андрогенних рецепторів.

Тип 1 5альфа-редуктази є шкірним типом і переважно локалізований в сальних залозах, в печінці, по-друге в кератиноцитах шкіри і фолікулах, в дермальному сосочку, в потових залозах. Тип 2 5альфа-редуктази локалізований в придатку яєчка, сім'яних пухирцях, простаті і шкірі геніталій ембріона, в епітеліальних піхвах волоссяних фолікулів, в фібробластах шкіри геніталіїв.

Відомими інгібіторами типу 1 є: азелаїнова кислота і її похідні; інгібіторами типу 2 є: фінастерид і Ru5884,

тоді як інгібіторами обох типів є: дуастерид, мідь і Revivoren (суміш природних субстанцій, серед яких пікногенол).

Іншими інгібіторами, описаними в літературі, є: прогестерон, цинк, гама-линолева кислота, бетасітостерол, кропива, зелений чай, saw palmetto і деякі поліфеноли.

Деякі з цих рослинних субстанцій, як наприклад бетасітостерол, проявляють активність взаємодіючи з Бальфа-редуктазою, заміщуючи тестостерон, подібно іншим конкурентним інгібіторам, як наприклад фінастерид і дуастерид.

Препарати базуються на активних речовинах синтетичного походження, що в теперішній час використовуються в лікуванні і профілактиці втрати волосся, як наприклад, міноксидил або фінастерид, застосування яких часто викликає побічні ефекти, які можуть також бути вельми істотними.

Альтернативно, препарати рослинного походження на ринку, споживання яких, хоча і вільне від побічних ефектів, не дозволяє одержати вагомих результатів з естетичної точки зору.

Даний винахід тому походить від потреби пошуку препаратів для стимулювання фізіологічної трофіки цибулин волосся, призначення яких не викликає несприятливих ефектів на відміну від відомих препаратів.

Заявник знайшов траву, з якої можливо екстрагувати рослинні нативні речовини, які можуть застосовуватися для профілактики і уповільнення втрати волосся внаслідок захисної дії деяких компонентів на цибулини волосся.

Ця трава - *Ajuga reptans*, різновид сімейства губоцвітних, розповсюджена в Європі, Західній Азії і Африці.

Ajuga reptans була відома як лікарська рослина здавна, переважно для використання як анти-ревматичний агент, тонік, гіркота і як легкий, наркотичний або кровоспинний і загоюючий засіб.

Кровоспинний ефект був експериментально продемонстрований (Breschi і інші, 1992) і завдяки вазоконстрикторній дії, опосередкованій судинними альфа-адренорецепторами. Жарознижуючий, антибактеріальний (Cantrell CL, 1999), антигельмінтний (Kurita і інші, 2002) і гіпоглікемічний (Hilaly JE, Lyoussi B. 2002) ефекти також відомі.

Оскільки *Ajuga* також відомий завдяки інсекто-репелентним властивостям, це підняло певний інтерес у сфері біологічного сільського господарства.

Одне із загальних завдань даного винаходу полягає в постачанні композицій на рослинних екстрактах від відібраної трави, яка активна в забезпеченні стимулювання росту волосся.

Інше завдання даного винаходу полягає в постачанні композицій, на рослинних екстрактах для профілактики або лікування андрогенної alopecii і telogenic defluvium.

Подальше завдання полягає в забезпеченні активних речовин рослинної природи які, при застосуванні перорально або локально, забезпечують стимулювання цибулини волосся без істотних побічних ефектів у суб'єктів, що підлягають лікуванню.

Зважаючи на завдання, вказані вище і згідно першому аспекту даного винаходу, передбачено використання екстракту з *Ajuga reptans* для одержання композиції або препарату для стимулювання росту волосся, як визначено у пункті 1, що додається.

Подальші характеристики і аспекти винаходу вказані в подальших пунктах формули винаходу.

Згідно втіленню винаходу, використання екстракту з *Ajuga reptans* забезпечено для одержання композиції або препарату для профілактики або лікування андрогенної alopecii і telogenic defluvium.

Ajuga reptans - трава, у якій міститься велика кількість сполук, які можуть бути віднесені до різних хімічних груп. Серед них є іридоїди, глікозильовані монотерпени, які утворюють гіркоти, як наприклад арпагид і 8-О-ацетил-арпагид. На додаток до іридоїдів, в різновидах *Ajuga*, антоціани і дві сполуки, що належать до групи флавоноїдів, Нарингін неоесперидозид і Апігенін неоесперидозид.

У листях *Ajuga reptans* сполуки, що належать до групи екдизонів, пентациклічних тритерпенів із стероїдною структурою, зокрема бета-екдизон і *Ajuga*-лактон, також охарактеризовані, яким приписана інсектицидна активність. Інші сполуки з аналогічною біологічною активністю - похідні клеродану, зокрема 14,15-дигідроаюгарептанзин, Зальфа-аюгавензин В, 3-бета-гідроксиаюгамарин F4 і аюгарептанзин.

Ajuga reptans також характеризується здатністю синтезувати глікозильовані фенілпропаноїди, гідросолюбильні субстанції, які належать до широкої групи вторинних метаболітів - фенілетанольні глікозиди. Ці природні сполуки розчинні у воді і широко поширені в органах вищих рослин.

Із структурної точки зору, вони характеризуються наявністю похідної циннамової кислоти і похідної фенілетанолу, зв'язаних з однаковими молекулами бета-глюкопіранози, одна - з ефірним зв'язком і інша - з глікозидним зв'язком. Інші сахаридні молекули, як наприклад рамноза, ксиліоза і апіоза, часто зв'язані з глюкозою, яка діє як міст між двома ароматичними структурами.

Фенілпропаноїди також класифіковані як фенілпропаноїдні глікозиди завдяки наявності в молекулі структури C₆-C₃, як наприклад, кофеїнова, ферулінова або циннамова кислота, або як фенілетаноїди при одночасній наявності похідної фенілетанолу або аналогічної речовини. Як фенілетанольна частина, проте, біосинтетично походить від фенілпропанової структури, в теперішній час переважно визначити ці структури як фенілпропаноїди, але різні терміни потрібно розглядати, як синоніми.

Кислоти зв'язані з цукром (циннамова, кофеїнова, ферулінова, метилкумаринова, і т.п.) знаходяться майже завжди в транс формі і рідко в цис формі; апіоза, арабіноза, галактоза і глюкоза завжди мають (β-D глікозидний зв'язок, тоді як рамноза і ксиліоза α'-D глікозидний зв'язок.

На підставі кількості і типу зв'язків з цукром, фенілпропаноїдні глікозиди діляться на моносахариди, дисахариди і трисахариди. Моносахариди мають глюкопіранозу між фенілетанольним ланцюгом і зв'язаною кислотою із зв'язком ефіру; дисахаридні глікозиди походять від моносахаридів і класифіковані згідно цукровим зв'язкам до глюкози.

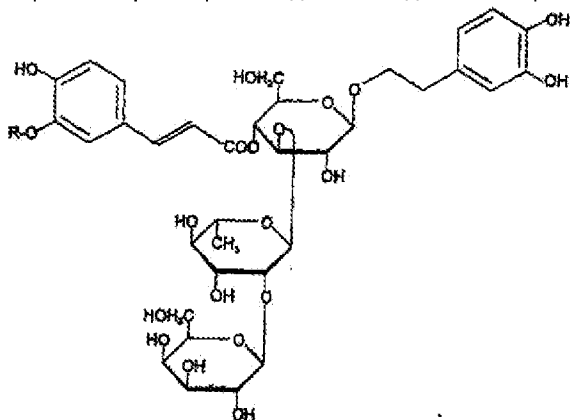
Ширше всього представлена група в природі, проте, з залишками трьох сахаридів, які містять рамнозу як другу глікозидну одиницю, з якою зв'язані три наступних: глюкоза, ксиліоза, апіоза, галактоза, ліксоза або рамноза. Ароматичні кислоти частіше всього зв'язані з C-4 - глюкоза - кофеїнова, ферулінова, циннамова

кислоти.

Автори знайшли, що профілактики та лікування втрати волосся та/або потоншення і стимулювання цибулини волосся переважно має відношення до наявності фенілпропаноїдних глікозидів.

Звичайно, їх хімічна структура характеризується наявністю похідної циннамової кислоти і похідної 2,4-дигідрокси-фенілетанолу, обоє зв'язані з молекулою D-глюкопіранози, за допомогою естерного зв'язку, так і глікозидного зв'язку, відповідно. Інші молекули сахаридів, як наприклад, глюкоза, рамноза, ксилоза і апіоза, можуть бути зв'язані індивідуально і в різних послідовності з молекулою глюкози, яка діє як міст між двома ароматичними структурами.

Згідно аспекту даного винаходу, використання фенілпропаноїдних глікозидів забезпечене для одержання композиції або препаратів для профілактики або лікування втрати волосся або стимулювання росту волосся. Переважні фенілпропаноїдні глікозиди - Фенілпропаноїд А і Фенілпропаноїд В, що має наступну формулу:



R=H: Фенілпропаноїд А R=CH₃: Фенілпропаноїд В

C₃₅H₄₆O₂₀

C₃₆H₄₈O₂₀

мол. вага=786,738

мол. вага=800,765

Фенілпропаноїд А, визначений як Теуполіосид β-(3,4-дигідроксифеніл)етил-О-α-L-рамнозил (1''-3')-О-β-D-галактопіранозил (1'''-2''')-β-(4'-О-кофеїл)-глюкопіранозид, особливо переважний.

Фенілпропаноїдні глікозиди можуть бути переважно одержані із екстракту *Ajuga reptans*.

Згідно іншому аспекту винаходу, забезпечений спосіб для одержання рослинного гомогенату або екстракту від *Ajuga reptans*, що включає рослинну культуру клітинних ліній від культивованих тканин згаданої рослини.

Згідно втіленню, для того, щоб одержати екстракт від *Ajuga reptans*, тканини вирощують, запобігаючи їх диференціюванню. Одержують культури, який не набувають повторно або не відтворюють типову морфологію рослини, але які підтримують потенційність продукування типових вторинних метаболітів. Змінюючи композиція винаходу культурального середовища, можливо вибрати клітинні лінії з різними біохімічними і метаболічними характеристиками. Збереження ембріональних характеристик переважно відбувається завдяки дії гормональних субстанцій, як наприклад, ауксин і цитокіни, також називані "фактори росту", що синтезуються в природі травами безпосередньо і здатні підтримувати меристематичну активність. Культури також звичайно вимагають прийнятне культуральне середовище, яке відповідає метаболічним потребам клітин, втрату фотосинтезної здатності і відповідних прийнятних умов. Генеративна і селективна фаза рослинних клітинних ліній також залежать від кількості культивувань, не дивлячись на процедуру стерилізації, більше від культивувань, 70%-80% забруднені. Після адекватного періоду часу, звичайно близько 21 дня, збереження в темноті в температурному режимі від 20 до 35°C, переважно 28°C, продукування кальозної недиференційованої тканини може отримуватися від деяких фрагментів культивування. Для того, щоб одержати мультиплікацію грубої тканини, тканину переносять широко на поверхню з новим середовищем, і звичайно, після подальших 7-20 днів, переважно після 14 днів, кальозні частини переносять (субкультують) у свіжому середовищі.

Як тільки були одержані лінії швидкого росту, але все ще надзвичайно варіювалися з точки зору як морфології, так і продуктивності, можливо вибрати різні клітинні лінії, але із однорідними характеристиками пізніше.

Для одержання метаболітів, необхідно перенести вибрані лінії до рідкого середовища, тобто відновлюють культури в суспензії, що міститься в лабораторних колбах або в суспензіях культур.

Лінії, вибрані для їх проліферативних і метаболічних характеристик, можуть тому культивуватися в суспензії у колбах або в біореакторах, гарантуючи продукування кількостей, адекватних для експериментального дослідження.

Для кількісного одержання в індустріальному масштабі рослинних активних інгредієнтів, технології передбачають одержання біореакторів великого об'єму, в яких клітинні культури вибрані, суспензовані в рідкому середовищі і надають можливості створення високих кількостей біомаси.

Схема процесу екстрагування згідно втіленню даного винаходу ілюстрована у Фіг. 1, що додається.

З посиланням на Фіг. 1, схема потоку ілюструє екстрагування, яке охоплює попередні культивувальні фази відповідної рослинної тканини, переважно складаючись з кальозної тканини 1, стерилізації і культури 2 рослинних клітин від культивованої кальозної тканини, вибору в твердому середовищі 3, збільшення біомаси в рідині 4, інсемінації в біореакторі 5, гомогенізації клітинної суспензії 6, фільтрації суспензії і хроматографії фільтрату 7, одержання сирого екстракту 8, очищення рослинних активних інгредієнтів 9.

Цей спосіб екстрагування дозволяє одержати диференційовані продукти з певними характеристиками

чистоти і титрувальної здатності.

Зокрема, спосіб дозволяє ідентифікувати:

I) гомогенат *Ajuga reptans* або гомогенат цілих клітин, які забезпечують трофічні інгредієнти і нутрієнти рослинних інтактних клітин;

II) очищений екстракт в фенолпропаноїдних сполуках або сумішах фенолпропаноїдів з титром вище, ніж 60%;

III) чисті фенолпропаноїди, по суті відповідають фенолпропаноїду А з титром, вище ніж 90%.

Згідно першому втіленню, гомогенат *Ajuga reptans*, одержують від клітинних культур *Ajuga reptans*, що культивуються згідно способу, описаному вище. Кінцевий гомогенат, одержаний із цілих клітин, містить композицію, збагачену простими і композиція винаходними живильними речовинами, характерними активними інгредієнтами, трофічними факторами і водою. Гомогенат *Ajuga reptans* звичайно базується на різних активних сумішах, що містять полісахариди, білки, ліпіди і воду. Активні інгредієнти, які переважно характеризують профіль активності гомогенату *Ajuga reptans* переважно містять не ферментні антиоксиданти, як наприклад, фенолпропаноїди, але також глікопротеїни і полісахаридну частку і воду.

Наявність фенолпропаноїдів спонукає протизапальні ефекти і інгібує 5альфа-редуктазу на шкірі.

Коли фенолпропаноїди присутні в асоціації з іншими активними інгредієнтами, згаданими вище, сильний ефект гідратації також перевірений, супроводжуваний активністю трофічного типу, здатний до утворення репаративних властивостей шкіри. Оскільки шкіра - орган, який особливо чутливий до окислювального стресу, що індукується шкідливими ендогенами і екзогенами, гомогенат, збагачений субстанціями з антиоксидантною активністю, приводить в дію значну протизапальну активність. Глікопротеїни, наявні в гомогенаті, здатні до координування обширного цілого ряду молекул води через їх глікозильовані частини, і ця місткість строго залежить від ролі, зіграної в проліферативній фазі рослинних клітин безпосередньо; фактично є покращення еластичності клітинних мембран, що сприяє розтягненню і клітинному росту і це може мати функціональні значення також на шкірному рівні, головним чином в тих ситуаціях, при яких корисно стимулювати репаративні процеси в тканинах. Завдяки їх хімічній природі і біологічній ролі, полісахариди, присутні в гомогенаті, здатні до координування води, імітуючи ефект гіалуронової кислоти, дерматансульфату і хондроїтинсульфату, що звичайно міститься в шкірі тварин. Полісахаридна фракція також містить глікани, які володіють імуностимулювальними властивостями.

Згідно втіленню, екстракт, що очищують в фенолпропаноїді, продукується прогресивно відібраною клітинною лінією *Ajuga reptans*. Клітини від клітинної культури, механічно розминають і фільтрують. Фільтрат екстрагують щодо фенолпропаноїдів на афінній смолі і елююють водно-спиртовим розчином.

Згідно переважним варіантом реалізації, глікозиди фенолпропаноїдів екстраговані із тканин *Ajuga reptans*.

Було перевірено, що гомогенат або рослинний екстракт від *Ajuga reptans* викликає ефект синергічної регуляції трофізму деяких епітеліальних структур, із специфічною схильністю щодо сальних залоз і фолікулів волосся. Зокрема, введення екстракту або гомогенат у композицію визначає редукування секреції сальних залоз із сприятливими ефектами щодо акне і себореї і регулювання фізіологічного росту волосу із сприятливим результатом щодо андрогенної алопеції, telorenic defluvium, гіпертрихозу і гирсутизму.

Екстракт або гомогенат від *Ajuga reptans*, використовуваний в межах контексту винаходу, може бути звичайно спиртовим, водно-спиртовим, гліцериновим, ацетоновим, ацетоновий або водно-спиртовий переважний.

Фактично спостерігається, що з екстрагуванням, можливо одержати кінцевий продукт, збагачений фенолпропаноїдами і в рослинних субстанціях, активний в селективному інгібуванні 5альфа-редуктази, високо-експресованого фолікулами.

Композиція винаходу може використовуватися або місцево, або системно і ефективна в профілактиці та лікуванні захворювань, викликаних гіперсекрецією сальних залоз, як наприклад акне, себорея, фурункульоз, і захворювань, викликаних активністю 5альфа-редуктази, як наприклад, андрогенна алопеція, telorenic defluvium, потоншення волосся, а також гіпертрихоз і гирсутизм.

Композиція винаходу є особливо прийнятною в лікуванні андрогенної алопеції.

Композиції винаходу для місцевого застосування можуть знаходитися в рідкій формі, як наприклад, лосьйони і розчини, а також в твердій формі, як наприклад, гелі, креми, мазі, помади, маски, трансдермальні пластири з пролонгованого вивільнення.

Композиції винаходу для місцевого застосування можуть містити загальноприйнятні добавки, звичайно використовувані в косметичних або фармацевтичних препаратах для місцевого застосування, як наприклад, консерванти, бактеріальні агенти, стабілізатори, емульгатори, буферні агенти, барвники і інші ексціпієнти, звичайно використовувані в косметичних/фармацевтичних технологіях виготовлення.

У разі рідкої композиції, синергічно активні інгредієнти винаходу можуть бути загальноприйнятно розчинені в косметично/фармацевтично прийнятному рідкому носії, як наприклад, вода, спирт, вода-спирт, гліцериновий розчин і інші, прийнятні для місцевого застосування.

Для ілюстративних цілей, композицію винаходу в рідкій формі виготовляють, розчиняючи гідросолюбільні рослинні екстрактивні фракції у воді і залишкові фракції - в спирті, послідовно об'єднуючи різні фракції при перемішуванні. Результуючу суміш буферизують, щоб досягти рН - 5-7, щоб бути сумісним з рН шкіри, і потім фільтрують і упаковують у прийнятні контейнери, як наприклад флакони або пляшечки.

Композиція винаходу для місцевого застосування використовується в ефективній кількості, безпосередньо на області тіла, які потребують лікування.

У лікуванні андрогенної алопеції, наприклад, лосьйон, на основі активних інгредієнтів винаходу, застосовується безпосередньо на скальп, один-два рази на день, загальноприйнятно цикломами, що тривають 2-3 місяці, з періодами відміни.

Так само, композиція винаходу у формі кремів може застосовуватися кілька разів на день на обличчя суб'єкта, що хворий на себорею або акне, наприклад, до ремісії захворювання.

У разі твердої або напівтвердої композиції, синергічно активні інгредієнти винаходу дисперговані в

косметично/фармацевтично прийнятних носіях, звичайно використовуваних для місцевого застосування.

Застосування композиції винаходу у формі крему веде до редукування секреції сальних залоз на частині сальних залоз, які видимі після декількох днів лікування як редукування в сальності даної поверхні тіла.

Композиції винаходу для перорального застосування можуть застосовуватися у формі таблеток, капсул, рідких розчинів і у формах контрольованого вивільнення активних інгредієнтів.

Препарати для перорального введення винаходу одержують за допомогою звичайних способів виготовлення дієтичних та/або фармацевтичних продуктів, додаючи один або більше фізіологічно прийнятних носіїв до синергічно активних інгредієнтів. Фізіологічно прийнятні носії використовуються в суміші з прийнятними консервантами, стабілізаторами, ексціпієнтами і ароматизаторами.

У композиції винаходу, синергічно активні інгредієнти присутні в варіабельних кількостях, звичайно в межах від 0.001 ваг.% до 10 ваг.%, переважніше від 0.1 до 5 ваг.%.

Згідно іншому аспекту винаходу, забезпечений спосіб косметичного лікування, який охоплює місцеве застосування на скальпі або обличчі, ефективної кількості композиції, описаної вище.

Наступні приклади забезпечені для виключно ілюстративних цілей даного винаходу і не повинні жодним чином розглядатися, як обмеження контексту захисту, як вказано у пунктах формули винаходу, що додаються.

Приклад 1

Інтегратор у формі таблетки, прийнятній для редукування пошкодження від окислювального стресу завдяки сонячним променям на рівні кератинових структур

Кожна таблетка містить:

Пантотенат кальцію	9мг
d-Біотин	0.150мг
Ajuga reptans	5мг
Бета-каротин	72мг
Убідекарерон	10.0мг
Цинк (хелат з амінокислотою)	7.5мг
Мідь (хелат з амінокислотою)	1.20мг
Фолієва кислота	0.30мг
Мікрокристалічна целюлоза	17.0мг
Дигідрат двохосновного фосфату кальцію	62.0мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	80.0мг
Стеарат магнію	7.90мг
Діоксид кремнію	1.70мг

Приклад 2

Дієтичний інтегратор у формі таблетки на основі Ajuga reptans

Boerhaavia pivea і донор сірки (метіонін):

Кожна таблетка містить:

Метіонін	300мг
Пантотенат кальцію	9мг
d-Біотин	0.150мг
Ajuga reptans	5мг
Цинк (хелат з амінокислотою)	7.5мг
Мідь (хелат з амінокислотою)	1.20мг
Марганець (хелат з амінокислотою)	2.25мг
Вітамін B6	3.0мг
Фолієва кислота	0.30мг
Мікрокристалічна целюлоза	17.0мг
Дигідрат двохосновного фосфату кальцію	62.0мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	80.0мг
Стеарат магнію	7.90мг
Діоксид кремнію	1.70мг

Приклад 3

Інтегратор у формі таблетки, на основі фенілпропаноїдів від Ajuga reptans, з активністю анти-старіння.

Кожна таблетка містить:

Кальцію пантотенат	9мг
d-Біотин	0.150мг
Фенілпропаноїд А+В	2.5мг
Цинк (хелат з амінокислотою)	7.5мг
Мідь (хелат з амінокислотою)	1.20мг
Фолієва кислота	0.30мг
Мікрокристалічна целюлоза	17.0мг
Дигідрат двохосновного фосфату кальцію	62.0мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	80.0мг
Стеарат магнію	7.90мг
Діоксид кремнію	1.70мг

Приклад 4

Інтегратор, особливо прийнятний для андрогенної алопеції і telorenic defluvium для жінок в перименопаузний період:

Кожна таблетка містить:

Пантотенат кальцію	9мг
d-Біотин	0.150мг
Ізофлавонон сої (геністеїн і діадзеїн)	40мг
Военмерія піропівіва	100мг
Ажуа	25мг
Резвератрол	0.05мг
Цинк (хелат з амінокислотою)	7.5мг
Мідь (хелат з амінокислотою)	1.20мг
Фолієва кислота	0.30мг
Целюлоза Мікрокристалічна	17.0мг
Дигідрат двоосновного фосфату кальцію	62.0мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	80.0мг
Стеарат магнію	7.90мг
Діоксид кремнію	1.70мг

Приклад 5

Інтегратор у формі таблетки, прийнятній для профілактики чоловічого і жіночого андрогенного облисіння:

Кожна таблетка містить:

Пантотенат кальцію	9мг
d-Біотин	0.150мг
Военмерія піропівіва	200мг
Ажуа рептас	5мг
Кверцетин	0.90мг
Таурин	200мг
Цинк (хелат з амінокислотою)	7.5мг
Мідь (хелат з амінокислотою)	1.20мг
Целюлоза Мікрокристалічна	90.0мг
Дигідрат двоосновного фосфату кальцію	80.0мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	52.5мг
Стеарат магнію	7.90мг
Діоксид кремнію	1.70мг

Приклад 6

Дерматологічні креми для редукування пошкодження фолікулів волосся і шкіри УФ променями

Композиція містить:

Кальцію пантотенат	9мг
d-Біотин	0.150мг
Ажуа рептас	20.0мг
Макрогіль цетостеариловий ефір	5.0г
Ізопропілмірилат	4.0г
Пропіленгліколь	3.0г
Гліцерин	3.0г
Білий Вазелін	11.0г
Цетостеариловий спирт	9.0г
Метилпараоксибензоат	0.2г
Пропілпараоксибензоат	0.02г
Тетранатрій ЕДТА	0.1г
Вода	до 100г

Приклад 7

Лосьйон, корисний для чоловічого і жіночого telorenic defluvium для місцевого застосування:

Пантотенат кальцію	30.0мг
d-Біотин	0.30мг
Ажуа рептас	5.0мг
Бета-глюкан	0.50мг
Фітокотриєноли	20мг
Екстракт сімен грейпфрута	30мг
Динатрій ЕДТА	3.0мг
ПЕГ-40 гідрогенізоване касторове масло	30мг
Парфум	6.0мг
Лимонна кислота	1.5мг
Денатурований спирт тип С	1.5г
Вода	до 10г

Приклад 8

Композиція для місцевого застосування на основі Ажуа особливо прийнятна для протизапальної активності у випадках акне і себореї:

Пантотенат кальцію	30.0мг
d-Біотин	0.30мг
Ажуа рептас	5.0мг

Цетеарет-22, Пальмет-2	5.0г
Каприловий/каприновий тригліцерид	5.0г
Білий Вазелін	2.0г
Октодецилміристат	30г
Цетилстеариловий спирт	2.0г
Парфум	0.20г
Конц.токоферол	0.05г
2-феноксietанол і парабени	0.6г
Циклометикон	0.05г
Пропіленгліколь	3.45г
Гліцерин	3.2г
Алкіл-акрилатний співполімер	0.60г
Тетранатрій ЕДТА	0.10г
Амінометилпропанол	0.45г
Вода	до 100г

Приклад 9

Композиція місцевого застосування у формі екстемпоральної маски, корисна у випадках гіпертрихозу.

Ajuga reptans	20.0мг
Boehmeria nipoonivea	8г
Спермидину триглідрохлорид	2.0мг
Пантотенат кальцію	30.0мг.
d-Біотин	0.30мг
Ізагель FM альгінат	до 100г

Приклад 10

Sup гель для місцевого застосування на основі Ajuga reptans:

Ajuga	20.0мг
Пантотенат кальцію	30.0мг
Денатурований спирт	200г
Динатрій ЕДТА	0.05г
Гліцерин	20г
Бетаїн	0.5г
Аристофлекс	1.2г
Pared МСХ	5.0г
Parsol 1789	3.0г
Eusolex	3.0г
Butyrospermum parkii	2.0
Триметилсиліладиметикон	0.5
Rosmarinum officinalis	0.1г
Конц. Каротин	0.01г
Циклопентаксилосан	3.00%
Вода	до 100г

Приклад 11

Дерматологічний крем 100г крему містять:

Ajuga reptans	0.1г
ПЕГ 400	20.0г
ПЕГ 1500	15.0г
ПЕГ 4000	450г
Цетостеариловий спирт	2.0г
2-Феноксietанол	0.90г
Гліцерин	4.0г
Парафін рідкий	2.0г
Демінералізована вода	до 100г

Приклад 12

Водно-спиртовий лосьйон з Ajuga reptans і таурином

Одна доза 5мл містить:

Динатрій ЕДТА.	3.0 мг
Таурин	100.0мг
Ajuga reptans	5.0мг
Спирт 95%	750.0мг
Демінералізована вода	до 5.0мл

Приклад 13

Водно-спиртовий лосьйон з Ajuga reptans

Одна доза 5мл містить:

Динатрій ЕДТА	3.0мг
Фенілпропаноїд А+В	2.5мг
Спирт 95%	750.0мг
Демінералізована вода	до 5.0мл

Приклад 14

Фізіологічний гель для місцевого застосування з Ajuga reptans.

100г гелю містять:

Гідроксиетилцелюлоза	0.5г
Ajuga reptans	0.1г
Хлорид натрію	0.9г
Пропіленгліколь	3.0г
Імідазолідинілсечовина	0.50г
Метилхлорізотіазолінон	0.0009г
Метилізотіазолінон	0.0003г
Динатрій ЕДТА	0.05г
Демінералізована вода	до 100г

Приклад 15

Гель для іонофорезу

100г гелю містять:

Гідроксиетилцелюлоза	15г
Ajuga reptans	01г
Хлорид калію	4.5г
Пропіленгліколь	1.0г
Імідазолідинілсечовина	0.40г
Метилхлорізотіазолінон	0.0009г
Метилізотіазолінон	0.0003г
Динатрій ЕДТА	0.05г
Демінералізована вода	до 100г

Приклад 16

Композиція винаходу була проаналізована з гомогенату *Ajuga reptans*, одержаного від клітинних культур від кальозної тканини *Ajuga reptans*, що культивується в біореакторах, в яких клітини суспензовані в рідкому середовищі для клітинних культивуваль.

Композиція винаходу

Фракція	Вміст (ваг./ваг. %)
Полісахариди	6.89
Фенілпропаноїдні комплекси	0.15
Протеїни	1.71
Глікопротеїни	Не менше, ніж 20%, дорівнювати до 0.34% загальних
Ліпіди	0.76
Зола	0.31
Вода	90.19
pH	4.00

Вода, наявна в гомогенаті строго координується з глікозильованими і полісахаридними молекулами. Ліпідна фракція, екстрагована з ліофілізованого продукту, має цікавий наступний склад, який вказаний в наступній таблиці і переважно характеризується бета-ситостеролом. Кислотна частка переважно складається з пальмітинової кислоти, олеїнової кислоти і ліноленої кислоти.

Композиція стеролів	97.85г/100г
Холестерин	4.05г/100г
24-Метилхлестерол	2.92г/100г
Кампестерол	1.52г/100г
Кампестанол	1.00г/100г
Стимастерол	0.68г/100г
Дельта-7-кампестерол	17.41г/100г
Бета-ситостерол	70.52г/100г
Ситостанол	1.67г/100г
Дельта-5,24-стигмастадієнол	0.20г/100г
Дельта-7-авенастирол	0.81г/100г

Кислотний склад	ваг./ваг.
Капринова кислота	1.29
Лауринова кислота	0.34
Міристинова кислота	0.61
Пентадеканова кислота	0.36
Пальмітинова кислота	21.68
Пальмітолеїнова кислота	0.47
Стеаринова кислота	4.38
Олеїнова кислота	42.78
Лінолева кислота	17.62
Ліноленова кислота	1.98
Бегенова кислота	0.41
Лігноцтова кислота	0.74

Визначення вологості (70°C) зразка гомогенату *Ajuga reptans* як такого і нейтралізованого аргініном 10%.

Визначення вологості проводилося в дужовці (модель Memmert TV 500) при температурі 70°C. Приблизно 10г *Ajuga reptans* екстракту у відкаліброваному хімічному стакані зважували на аналітичних терезах (Gibertini

модель E42). Стакан потім герметично закривали алюмінієвою фольгою і згодом зважували. Потім поміщали в духовку на 48 годин при температурі 70°C. Після встановленого наперед часу, стакан, герметично закритий алюмінієвою фольгою, був повторно зважений.

Тип екстракту Вологість при 70°C (%)

Екстракт <i>Ajuga reptans</i> , як такий	70.24
Екстракт <i>Ajuga reptans</i> нейтралізований при pH 5.57	64.45

Нейтралізація *Ajuga reptans* екстракту була одержана прогресивним додаванням розчину Аргініну (10% (ваг./ваг.) до pH значення 5.50-5.60.

Приклад 17

Композиції з гомогенатом *Ajuga reptans*

Продукт, заснований на монофазних системах, як наприклад гелі і біфазні системи, як наприклад емульсії, можуть бути легко одержані, оскільки екстракт *Ajuga reptans* може легко включитися в обидва види композиції, також аж до 25% ваг./ваг. Композиції з *Ajuga reptans* гомогенатом, на лабораторному випробувальному рівні, фактично легко одержується і не вимагає специфічних механічних прийомів, за винятком у високих концентраціях (вище, ніж 40%).

Дерматологічна толерантність

Тестований на здорових добровольцях пластр підтвердив, що продукт не має проблем, що мають відношення до дерматологічної толерантності.

Приклад 18

Дослідження здійснювалося, щоб визначити in-vivo інгібіторну активність 5альфа-редуктази на частині загального екстракту, що походить від клітинної культури *Ajuga reptans*. Дослідження проводилося визначаючи рівні DHT (5альфа-дигідротестостерон) у крові щурів після введення екстракту, що вивчається. Ці рівні порівнювали з базальними рівнями і з тими, що одержані після введення Фінастерид, який в теперішній час представлений як найактивніший інгібітор 5альфа-редуктази, відповідального за перетворення тестостерону в його найбільш активну форму, DHT.

Матеріали і способи

Для In-vivo дослідження інгібування 5альфа-редуктази, використовувалися дорослі чоловічої статі щури Sprague-Dawley (Charles River Italia), що мають вагу 200-250г. Тварини доглядалися за стандартними умовами: при температурі 22/23°C, 65% відносної вологості, експозицією циклам освітлення 12год. світло/12год темрява. Стандартна дієта у формі пілюль (стандартна дієта, Чарльз Рівер), водний режим - ad libitum.

Експеримент здійснювали згідно з протоколами, уповноваженим Комітетом догляду і використання тварин Universita degli Studi Milan. Випробування здійснювалися на щурах, від ретро-орбітального сплетіння, негайно перед фармакологічним лікуванням (t₀) і згодом через 3, 6 і 8 годин після введення. Введення субстанцій, що вивчаються, проводилося перорально.

У відповідності з кожним тестом на тваринах, що обробляють, випробування також проводили на необроблених тваринах, щоб визначити базальний аналітичний рівень. Як тестостерон, так і DHT фактично характеризуються істотним циркадним коливанням.

Плазму, одержану від цільної крові, обробленої EDTA після центрифугування, зберігали при -20°C.

Плазменні концентрації DHT (дигідротестостерон) були визначені з комерційним набором (DSL, Chematil, Anrri, SA) після екстрагування зразків.

Всі зразки експериментального набору були дозовані разом, щоб зменшити інтераналітичну варіабельність.

Результати

Результати вказані в наступній Таблиці 1.

Таблиця 1

Сироваткові концентрації DHT (пг/мл) після in vivo введення у щурів

Базальний рівень			Фінастерид 1 міліграм			Фінастерид 5мг			Ajuga 5мг			
			3год	6год	8год	3год	6год	8год	3год	6год	8год	
345.4	397.1	720.8	298.1	404.1	706.7	217.1	103.6	201.6	222.4	80.4	78.5	
266.4	162.7	350.4	505.3	565.0	140.1	618.6	54.4	108.8	101.1	54.9	59.3	
474.2	273.0	824.5	300.0	379.6	503.9	151.2	60.7	745.4	177.8	68.8	62.5	
290.8	195.6	615.7	569.6	592.1	530.1	641.0	49.7	576.6	146.4	120.7	125.0	
89.8	138.1	62.5	404.6	148.5	173.1	924.2	128.3	250.9	85.2	58.7	62.5	
191.8	434.4	114.5	530.0	420.1	110.0	569.4	176.9	300.1	141.6	117.4	49.1	
337.1	673.6	46.4					81.2					
88.6	345.0	905.3					205.2					
102.7	581.6	63.7										
62.5	867.6	164.9										
91.9	506.4	1165.9										
171.5	206.2	389.5										
124.0	152.0	100.5										
	n=	39	6	6	6	6	8	6	6	6	6	
середнє			335.7	434.6	418.2	360.6	520.2	107.5	363.9	145.7	83.5	72.8

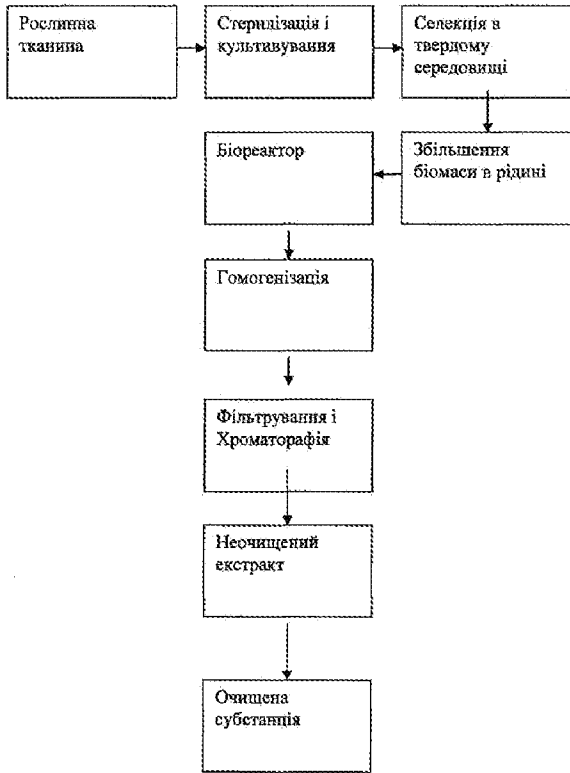
Станд. похибка	44.4	48.3	64.9	102.6	118.0	20.6	99.8	20.5	11.8	11.1
----------------	------	------	------	-------	-------	------	------	------	------	------

Графічне представлення тенденції концентрації DHT після введення, показане на Фіг.2, що додається.
 Редукування концентрацій DHT статистично вірогідні.

Ajuga 6год проти базальної $p < 0.03$;

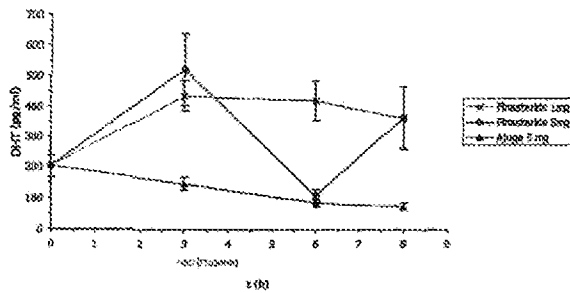
Ajuga 8год проти базальної $p < 0.02$.

Як видно з даних і фігури, концентрація DHT вже зменшується після перших трьох годин, досягає при 6 годинах, таких же рівнів, що одержані при введенні 5мг фінастериду. Тому загальний екстракт *Ajuga reptans* показує інгібування 5альфа-редуктази, порівняно з фінастеридом, але більшої швидкої і довшої тривалості, ніж фінастерид, через 8 годин після лікування DHT збільшується, повертаючись до базальних рівнів.



Фіг.1

Після введення 5мг фінастериду та екстракту [DHT]



Фіг.2