

Данное изобретение относится к использованию токсина возбудителя ботулизма для производства медикамента для профилактики и/или лечения бромидроза, а также для производства косметических средств, улучшающих запах тела. В косметологии существуют методы производства приятного запаха из инородных веществ (духи); в медицине существуют методы снижения патологически зловонного запаха тела (бромидроза). Однако ни один из них не является определенным в возможности увеличить оценку качества или приемлемости запаха тела.

Запах тела - это общеизвестное и широко распространенное явление. Оно может наблюдаться у разных людей в аналогичных условиях в разных степенях интенсивности и может восприниматься по-разному как людьми, страдающими от него, так и окружающими их.

Вопреки распространенному мнению, пот, т.е. секреция потовых желез, абсолютно не имеет запаха. Вот почему нельзя путать чрезмерное потоотделение и чрезмерный запах тела. По своему составу пот - это прозрачное водянистое вещество, состоящее преимущественно из ионов натрия, калия, кальция, магния и хлорида и, кроме того, содержащее соль молочной кислоты, мочевину и незначительное количество аминокислот, биогенетические аминогруппы и витамины. В исключительных обстоятельствах с потом могут выделяться медикаменты, такие как гризофалвин и кетоконазол, но это не оказывает значительного влияния на запах тела. Чем больше пота выделяется, например, в экстремальных условиях, как в сауне, тем более разбавленным становится пот, т.е. тем более водянистым. Несестественное чрезмерное потоотделение в нормальных физиологических условиях известно как вид заболевания, так называемый гипергидроз (усиленная потливость). Таким образом, чрезмерное потоотделение (гипергидроз) не является прямой причиной запаха тела. Напротив, было ясно подчеркнуто в медицинских учебниках и публикациях, что пациенты, страдающие чрезмерным подмышечным потоотделением (гипергидроз подмышечный), обычно не страдают сильным запахом тела [4]. Это объясняется тем фактом, что непахнущий, в больших количествах текущий пот как бы «смыает» с кожи вещества, образующие запах. Тем не менее, в противоположность потовым железам, так называемые железы, вырабатывающие запах (апокринные и апоизокринные железы), могут выделять заметно пахнущую секрецию. Данная секреция, в свою очередь, на поверхности кожи с помощью бактерий может превратиться в зловонное вещество. Таким образом, именно железам, вырабатывающим запах, может быть приписана причинная роль появления запаха тела. Существует большое множество желез, вырабатывающих запах, например, в подмышке человека, но активируются они, как правило, после наступления половой зрелости. Следовательно, у взрослых людей запах тела обычно сильнее, чем у детей. Проще говоря, запах тела может быть вызван двумя основными факторами.

1. Секреция, производимая железами, вырабатывающими запах, проявляет характерный запах, воспринимаемый разными людьми в разной степени.

2. Секреция желез, вырабатывающих запах, производные стероидов и другие вещества тела, например кожный жир, могут ухудшаться под влиянием микрофлоры кожи, тем самым, производя ряд продуктов разложения. Такие продукты разложения, генерированные бактериями, могут, к примеру, порождать резкий или отвратительный запах. Определенные аминокислоты так же могут влиять на запах тела.

Таким образом, запах тела в большей степени является смесью разных компонентов, которые еще не до конца исследованы в своем составе и которые по отдельности могут быть различны. По этой причине анализы, относящиеся к запаху тела, представлены не только биохимическими мерами, но и с помощью независимых тестируемых людей, которые представляют оценку запаха тела с помощью своего органа обоняния и индикатора на шкале, насколько интенсивен или неприятен тот или иной запах.

При появлении чрезвычайно сильного или неприятного запаха случай определяется как заболевание, называемое термином «бромидроз». Тем не менее, запах тела может также быть воспринят в широком спектре восприятий, от неприятного, отвратительного до приятного или даже внушающего сильную страсть и возбуждающего. Таким образом, в бихевиоризме эффект запаха тела определяется не только интенсивностью (насколько сильно что-либо пахнет), но и эмоциональной значимостью (насколько хорошо или плохо что-либо пахнет). Известные на сегодняшний день средства для достижения приятного запаха тела, в основном, состоят из духов, благоуханий, веществ и дезодорантов для маскировки естественного запаха тела.

Более того, лечение для снижения неприятного запаха тела, в основном, направлено против кожных бактерий и их активности разложения на коже. Следовательно, в случае бромидроза рекомендуется, к примеру,

частое мытье и смена белья;

частое использование мыла и средств для смыивания интенсивно пахнущих веществ;

применение дезодорантов;

дезинфицирующие и очищающие кожу средства, которые снижают и уничтожают, соответственно, бактериальную флору кожи.

Недостаток вышеупомянутых средств заключается в том, что, чем более интенсивно они применяются, тем сильнее вероятность возникновения раздражения кожи и нарушения функции кожи как барьера, что может привести к неприятным появлению экземы, а также к покраснению и зуду. Кроме того, особенно пахнущие вещества в дезодорантах проявляют высокую аллергическую активность, действую-

щую как иммунный аллерген, который может привести к пожизненной аллергии. Хотя подавление секреции пота, например использование растворов, содержащих соли металлов, таких как хлорид алюминия, рекомендуется для обеспечения механической непроходимости каналов потовых желез, таким образом приостанавливая течение пота. Тем не менее, эти и подобные средства часто ведут к нежелательным раздражениям кожи. Более того, они не помогают воздействовать прямо на запах тела, если принимать во внимание вышеупомянутые непахнущие свойства пота, и, в лучшем случае, достигают косвенных изменений кожи.

Следовательно, все традиционные методы не учитывают важность желез, вырабатывающих запах, их действия на улучшение запаха тела.

Таким образом, задача изобретения состоит в обеспечении медикамента для профилактики и лечения неприятного запаха тела применительно к различным его частям и обеспечении косметических средств для улучшения запаха тела не только больных бромидрозом.

Данная задача решается путем применения ботулинического токсина в производстве медикамента для профилактики неприятного запаха в подмышечных впадинах, в паховой области, в ягодичной области, а также в области подошв путем применения ботулинического токсина в производстве медикамента для лечения неприятного запаха в подмышечных впадинах, в паховой области, в ягодичной области, а также в области подошв и путем применения ботулинического токсина в производстве медикамента, улучшающего запах тела у больных без симптомов бромидроза.

При этом в качестве ботулинического токсина используется ботулинический токсин типа А или типа В, или ботулинический токсин других типов: С, D, E, F или G, или производные указанных типов ботулинического токсина, или его фрагменты.

Изобретение проиллюстрировано следующими чертежами.

Фиг. 1 показывает на диаграмме оценку интенсивности запаха тела (0 - запах не ощутим, 6 - максимально интенсивный запах) после одностороннего лечения токсином возбудителя ботулизма.

Контрольно проверяемые подмышки: начальная величина равна 16, медиана равна 2,88, SD равно 1,43.

Подмышки после лечения токсином возбудителя ботулизма: начальная величина равна 16, медиана равна 1,75, SD равно 0,86.

Значимость разницы (тест Вилкоксона):  $p$  равно 0,02.

ТВБА означает токсин возбудителя ботулизма типа А.

Фиг. 2 показывает на диаграмме оценку качества запаха тела (-3 - чрезвычайно неприятно, +3 - чрезвычайно приятно) после одностороннего лечения токсином возбудителя ботулизма.

Контрольно проверяемые подмышки: начальная величина равна 16, медиана равна -1,13, SD равно 0,89.

Подмышки после лечения токсином возбудителя ботулизма: начальная величина равна 16, медиана равна 0,5, SD равно 0,75.

Значимость разницы (тест Вилкоксона):  $p$  равно 0,001.

Два аспекта настоящего изобретения относятся к применению токсина возбудителя ботулизма для производства медикаментов для профилактики - первый аспект, и лечения неприятного запаха - второй аспект. Третий аспект относится к применению токсина возбудителя ботулизма для производства косметического вещества для улучшения запаха тела у больных без симптомов бромидроза..

Таким образом, настоящее изобретение относится к новому методу управления запахом тела, например снижения (уменьшение интенсивности) и улучшения (воспринимаемого как более приятный) запаха тела. В связи с этим, речь идет не о снижении секреции пота, т.к. пот - это непахнущая жидкость, а об изменении качества запаха подмышек или других участков кожи, где образуется воспринимаемый и неприятный запах.

Токсин возбудителя ботулизма - это группа сильнодействующих бактериальных токсинов, которые производятся бактериями Клостридиум ботулиnum в неаэробных условиях. Подтип токсина возбудителя ботулизма типа А одобрен как медикаментозное вещество для лечения отдельных заболеваний нервно-мышечной системы в США с 1989г. и в Германии с 1991г. и 1993г., соответственно. В Германии токсин возбудителя ботулизма типа А доступен под торговым знаком Botox® (распространяется компанией Merz, Франкфурт; производитель: Allergan, Irvine Ca., США) и под торговым знаком Dysport® (распространяется компанией Ipsen-pharma, Эттлинген). С 2001г. появился следующий препарат, названный Neuro-Bloc® (компания Elan, Мюнхен), содержащий подтип токсина возбудителя ботулизма типа В.

Фармакология, фармацевтическое производство, а также множественные клинические применения токсина возбудителя ботулизма детально описаны в технической литературе [1, 2]. Клинический эффект токсина возбудителя ботулизма происходит в результате блокады выхода ацетилхолина. Таким образом, все нервные окончания, являющиеся передатчиком ацетилхолина, могут быть заблокированы.

Успешное применение токсина возбудителя ботулизма типа А при лечении чрезмерной потливости (гипергидроза) было неоднократно описано в технической литературе [3]. Влияние на запах тела, напротив, до сих пор не было известно. В действительности, в научных публикациях на тему лечения гипергидроза говорилось, что инъекция токсина возбудителя ботулизма не влияет на запах тела [3].

Однако в ходе клинических исследований было установлено, что применение токсина возбудителя

ботулизма эффективно в случаях бромидроза и даже может улучшать запах тела здоровых людей. Последнее ни в коем случае не является следствием удачного лечения бромидроза, так как уменьшение неприятного или даже патологического запаха тела должно приводить к менее раздражающему или, в лучшем случае, нейтральному запаху тела, но никак не к производству независимого приятного запаха тела.

Следовательно, один аспект настоящего изобретения состоит в производстве вещества, приводящего к факту, что собственно запах тела проявляет чрезвычайно позитивный и более приятный эффект, соответственно, на других людей и таким образом дает пользователю конкурентное преимущество в случае межличностных контактов, в которых обонятельное восприятие играет прямую или косвенную роль.

В этом случае могут использоваться не только токсин возбудителя ботулизма в первоначальном виде, но также его производные, составные части или токсин возбудителя ботулизма с различными изменениями, например химические модификации. В данном случае «производные» означает, что ряд аминокислот токсина возбудителя ботулизма могут содержать замещения, устранныя, вставки или добавления. Термин «фрагменты» означает, что только определенные части токсина возбудителя ботулизма могут быть использованы, так как эти части обеспечивают биологическую активность токсина возбудителя ботулизма в первоначальном виде.

Оптимальный способ применения токсина возбудителя ботулизма на кожу - это внутрикожная инъекция. Это можно осуществлять с помощью, например, использования шприца с острой подкожной иглой и морской иглой (30 размер), соответственно, или любым другим видом инъекций (например, инъекция высоким давлением без иголки, соответственно). Инъекции равномерно распределены, например, на расстояние от 0,5 до 5 см на участке кожи, где производится лечение. Другие инъекции, например подкожные или внутризапиральные, также возможны.

Возможны также другие способы применения токсина возбудителя ботулизма, такие как нанесение на кожу подходящей формы препарата (например, гель, крем, мазь, аэрозоль) с добавками или без добавок, обеспечивающих проникновение в кожу, до тех пор, пока абсорбция активного вещества возможна через кожу. Равно как активное вещество может наноситься или поступать на кожу, соответственно, при принятии водных ванн или ванн со скрытым раствором с применением или без применения незначительной струи (ионтофорез).

Предпочтительно готовить готовый к использованию раствор токсина возбудителя ботулизма. Такой раствор можно приготовить, например, растворив пакетик препарата Botox® либо препарата Dysport® в стерильном физиологическом солевом растворе (например, 1-10 мл либо можно свободно определить насыщенность раствора). Либо можно использовать препарат NeuroBloc®, который доступен в уже растворенном виде. Либо любой другой подтип токсина возбудителя ботулизма (например, типы A, B, C, D, E, F, G) и их производные, фрагменты или формы токсина возбудителя ботулизма могут использоваться, соответственно, которые изменяются в любых аспектах. Либо комбинации нескольких подтипов токсина возбудителя ботулизма, либо комбинации с другими веществами и вспомогательными веществами, соответственно, используются, если они подходят к упомянутым выше способам применения. Концентрация активного вещества в растворе (определяется в мышечных единицах на мл) может быть свободно выбрана, исходя из индивидуальной необходимости и опыта. Лучше всего для лечения подходит область подмышки, хотя любые другие участки тела могут быть подвержены лечению, такие как паховая область, ягодичная область, ступни. С любым из вышеупомянутых способов применения можно комбинировать любую форму поддерживающего пре- или постлечения, например нанесение крема-аналгетика, средства для охлаждения кожи, увлажнения кожи, либо крема или мази для изменения запаха, или любого другого средства для наружного применения.

Следующие примеры служат иллюстрацией и не должны быть ошибочно приняты за ограничение данного изобретения.

#### Пример 1.

Пациент, страдающий сильным запахом тела, исходящим из области подмышек, получил 50 ед. Botox®, растворенного в 2 мл натрия хлорида, с помощью 10 внутрикожных инъекций, распределенных по каждой подмышке. Через неделю он обнаружил значительное снижение интенсивности запаха тела, не меняя своих гигиенических привычек.

#### Пример 2.

Группа из 16 человек была исследована после обучения и письменного согласия. Каждый тестируемый должен был не использовать дезодорант, духи или ароматизированное мыло и т.д., не употреблять в пищу лук, спаржу или чеснок и не иметь интимных либо близких контактов с партнерами в течение 3 дней. На третий день каждый тестируемый должен был надеть белую фуфайку (100% хлопок, предварительно выстиранную) на 24 ч с обеденного времени до обеденного времени. После этого подмышечные части фуфаек были вырезаны и сложены в отдельные плотно закрывающиеся стеклянные флаконы. Они были анонимно названы, затем представлены участникам как обонятельные образцы, и каждый участник пробовал запах обонятельных образцов, не зная, чей это образец. После этого каждый участник прошел курс инъекций в обе подмышки, по 10 точек в каждой. С одной стороны вводилось 100 ед. токсина возбудителя ботулизма группы типа A (Dysport®), растворенного в 2 мл изоточного раствора

натрия хлорида, а с другой стороны 2 мл изоточного раствора натрия хлорида. Ни врач, ни пациент не знали, в какую сторону вводилось действующее вещество, а в какую - контрольный раствор.

Через неделю обонятельный тест с фуфайками был повторен в идентичных условиях. После статистического анализа была установлена высокозначимая разница между двумя подмышками: подмышки, которые пролечили токсином возбудителя ботулизма, и вырезки фуфаек, соответственно, пахли менее интенсивно, менее неприятно и более приятно, соответственно, чем контрольные.

### Пример 3.

56 женщинам было предложено попробовать запах обонятельных образцов 16 доноров. Методология подготовки обонятельных образцов была аналогична примеру 2, т.е. было 2 образца от каждого донора: один из подмышки, которую пролечили токсином возбудителя ботулизма, и другой - из непролеченной подмышки.

Женщинам было предложено ответить на следующие вопросы:

1. Какой из двух экземпляров пахнет приятнее?
2. Каково качество запаха (по 7-балльной шкале: от -3 - очень неприятный, 0 - нейтральный, +3 - очень приятный)?
3. Как бы Вы описали запах (были предложены для выбора положительные и негативные прилагательные, например цветущий либо гноящийся, фруктовый либо протухший и т.д.)?
4. Как Вы чувствуете себя, вдыхая этот запах (по 9-балльной шкале)?
5. Можете ли Вы представить, что Ваш партнер обладает таким запахом?
6. С чем у Вас ассоциируется этот запах?

Анализ: были проведены вычисления парных сравнений с помощью теста МакНемара  $\chi^2$  для повторных измерений исходных данных.

Запах стороны, прошедшее лечение токсином возбудителя ботулизма, был значительно отмечен как более приятный ( $p$  менее 0,001) как при прямом сравнении, так и в отношении уровней шкалы. Значительно большее количество положительных прилагательных было применено к экземплярам, прошедшему лечение токсином возбудителя ботулизма. Женщины ощущали себя значительно «более защищенными» и «более счастливыми» в случае восприятия экземпляров, прошедших лечение токсином возбудителя ботулизма, и они значительно чаще представляли себе партнера с запахом подмышки, пролеченной токсином возбудителя ботулизма, чем с запахом непролеченной подмышки (каждая  $p$  менее 0,001).

### Источники информации

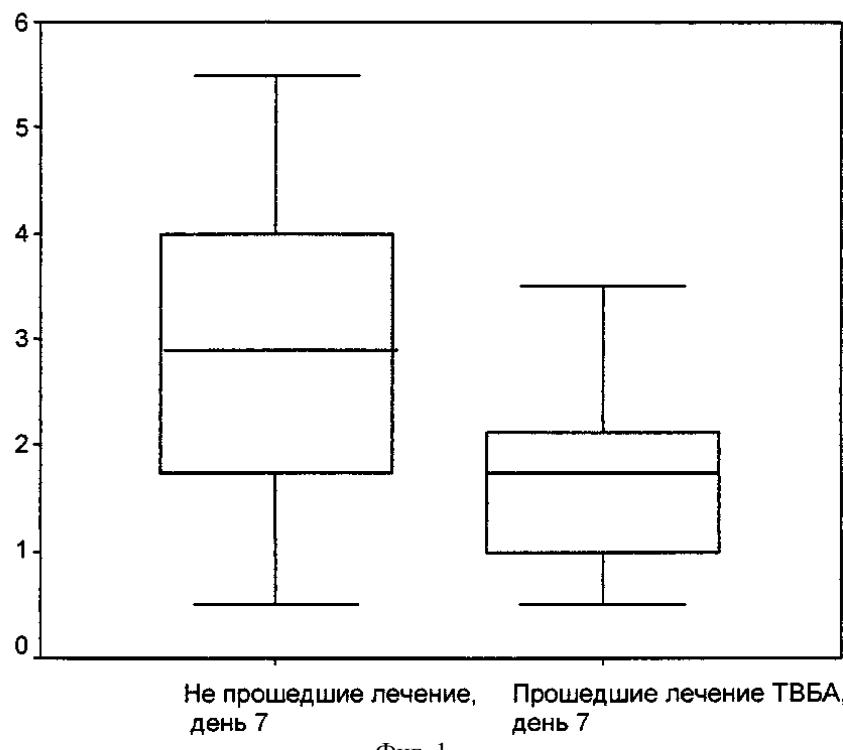
- 1) Huang W., Foster J.A., Rogachefsky A.S. (2000): Pharmacology of botulinus toxin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 43: 249-59.
- 2) Munchau A., Bhatia K.P. (2000): Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ*320: 161-5.
- 3) Naumann M., Hofman U., Bergman I., Hamm H., Toyka K.V., Reiners K. (1998): Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous toxin [see comments]. *Arch. Dermatol.* 134: 301-4.
- 4) Sato K., Kang W.H., Saga K., Sato K.T. (1989): Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat glands function. *J. Am. Acad. Dermatol.* 20: 713-726.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ботулинического токсина в производстве медикамента, улучшающего запах тела у больных без симптомов бромидроза.
2. Применение ботулинического токсина в производстве медикамента для профилактики неприятного запаха в подмышечных впадинах.
3. Применение ботулинического токсина в производстве медикамента для лечения неприятного запаха в подмышечных впадинах.
4. Применение ботулинического токсина в производстве медикамента для профилактики неприятного запаха в паховой области.
5. Применение ботулинического токсина в производстве медикамента для лечения неприятного запаха в паховой области.
6. Применение ботулинического токсина в производстве медикамента для профилактики неприятного запаха в ягодичной области.
7. Применение ботулинического токсина в производстве медикамента для лечения неприятного запаха в ягодичной области.
8. Применение ботулинического токсина в производстве медикамента для профилактики неприятного запаха в области подошв.
9. Применение ботулинического токсина в производстве медикамента для лечения неприятного запаха в области подошв.
10. Применение по пп.1-9, в которых указанный ботулинический токсин является ботулиническим токсином типа А, В, С, D, E, F, G или их производными или фрагментами.
11. Применение по пп.1-9, в которых указанный ботулинический токсин является ботулиническим токсином типа А.

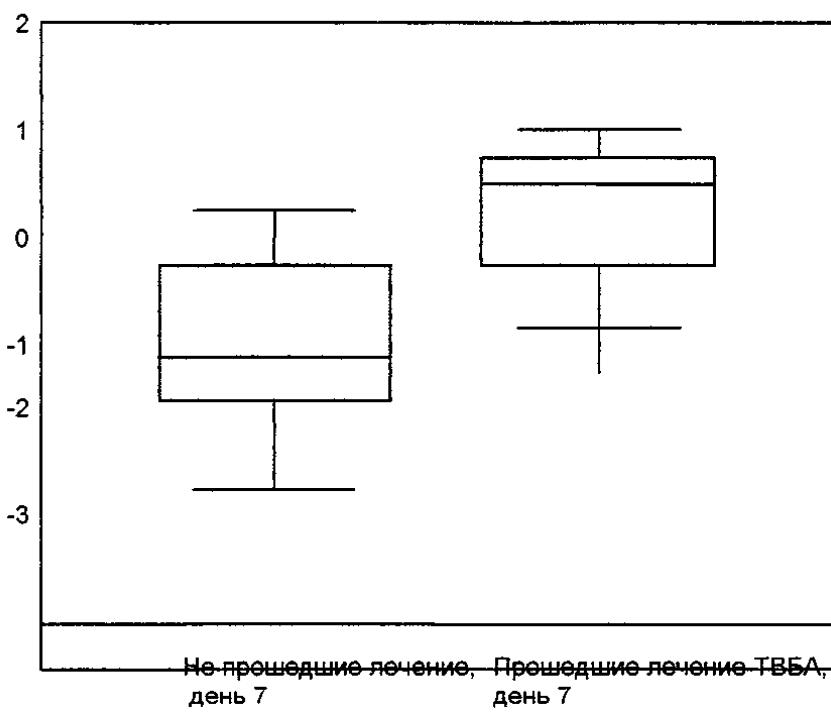
12. Применение по пп.1-9, в которых указанный ботулинический токсин является ботулиническим токсином типа В.

**ИНТЕНСИВНОСТЬ**



Фиг. 1

**ИНТЕНСИВНОСТЬ**



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2