



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 54466

(13) C2

(51) 7 A61K7/06, 7/48, 7/50

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ОЧИЩУВАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ТІЛА ТА ВОЛОССЯ І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 99052852

(22) 07 04 1998

(24) 17 03 2003

(86) PCT/EP98/02143, 07 04 1998

(31) 97201101 9

(32) 14 04 1997

(33) EP

(46) 17 03 2003, Бюл. №3, 2003 р

(72) Ембрехтс Рожер Кароліус, BE, Оддс Френк

Крістофер, GB, Де Донкер Піт, BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н В, BE

(56) WO 96 29983 A

Патент США 4 209 449

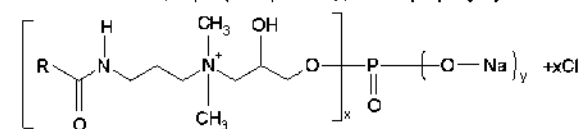
Патент США 5 456 851

WO 93 18743 A

(57) 1 Очищувальна композиція для тіла та волосся, яка містить одну чи більше протигрибкову складову, що пригнічує біосинтез грибкового ергостерину, як перший активний інгредієнт, та синтетичний амфотерний фосфоліпід, як другий активний інгредієнт, та відомі з даної галузі інгредієнти продуктів для очищення тіла або волосся як носій

2 Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що протигрибкова складова, яка пригнічує біосинтез грибкового ергостерину, є азолом, який вибирають з групи, яка містить кетоконазол, еконазол, елудіол, міконазол, ітраконазол, флуконазол або їх суміші, або є аліпаміном, який вибирають з групи, яка містить тербінафін, нафтифін або їх суміші

3 Композиція за будь-яким з п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що фосфоліпід має формулу



де R являє собою пряму, насичену, мононенасичену або поліненасичену C₇₋₁₉ алкільну групу, х являє собою 1, 2 або 3 та x+y=3, та його суміші

4 Композиція за будь-яким з пп. 1, 2 та 3, яка відрізняється тим, що перший та другий активні інгредієнти присутні у кількостях, достатніх для отримання взаємного синергичного ефекту при пригніченні розвитку грибка *Malassezia furfur*

5 Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що перший активний інгредієнт присутній у кількості від 0,1% до 2% за

вагою, та другий активний інгредієнт присутній у кількості від 0,04% до 10% за вагою, причому кількість останнього інгредієнту виражає вагу фосфоліпиду

6 Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що існує у вигляді шампуню

7 Композиція за п. 6, яка відрізняється тим, що відомі з даної галузі інгредієнти для шампунів містять одну чи більше поверхнево-активну речовину, спінювальний агент, загусник, достатній для забезпечення в'язкості у інтервалі від 4,000 до 9,000 мПа/сек при кімнатній температурі, консервант, антиоксидант та кислоту або основу, або буфер, достатній для забезпечення pH шампуню на рівні приблизно від 4 до 10

8 Композиція за п. 7, яка містить одну чи більше поверхнево-активну речовину, яка вибирається з групи, яка містить C₁₄₋₁₆ олефісульфат натрію, лаурилсульфат натрію, лаурет сульфат натрію, оксид кокамідопропіламіну, оксид лауриламіну, паурамід ДЕА, кокамідопропіл бетаїн, лаурилдиметил бетаїн, кокодиметил сульфопропіл бетаїн, кокоіларкозинат натрію, двонатрієвий олеамідо МІПА сульфосукцинат, двонатрієвий кокамідомі-ПА сульфосукцинат, двонатрієвий лаурет сульфосукцинат, кокоамфосарбоксігліцинат, двонатрієвий олеаміно МЕА сульфосукцинат, аміногліцинат, амінопропанат та аміносультан, та їх сумішей

9 Композиція за п. 7, яка відрізняється тим, що спінювальний агент вибирається з групи жирних кислот моно- та діалканоламідів, яка складається з кокаміду МЕА, кокаміду ДЕА, олеаміду МЕА, олеаміду ДЕА та їх сумішей

10 Композиція за п. 7, яка відрізняється тим, що антиоксидантом є бутильований гідрокситолуол, бутильований гідроксіанізол, який застосовують у кількості від 0,01 до 1% за вагою

11 Композиція за п. 7, яка відрізняється тим, що додатково містить кондиціонер

12 Композиція за п. 7, яка відрізняється тим, що додатково містить один або більше перлинних агентів, вибраних з групи, яка складається з дисстеарату етиленгліколю, моностеарату етиленгліколю та їх сумішей

13 Композиція за п. 7, яка відрізняється тим, що додатково містить одну чи більше ароматизуючих речовин та один чи більше барвників

(13) C2

(11) 54466

(19) UA

14 Спосіб приготування композиції за будь-яким з попередніх пунктів, який відрізняється тим, що здійснюють стадії

(а) нагрівання розчину загусника та деіонізованої води,

(б) перемішування поверхнево-активних речовин, спінювального агента та, необов'язково, перлинного агента з розчином, що отримали на стадії (а),

(в) перемішування бутильованого гідроксиду натрію з розчином, що отримали на стадії (б),

(г) перемішування протигрибкової складової з розчином, що отримали на стадії (в),

(д) диспергування фосфоліпиду у суміші, що отримали на стадії (г),

(е) надання можливості суспензії, що отримали на стадії (д), частково охолонути та перемішування її, при цьому, з консервантом(ами), хлоридом натрію для загуснення до необхідної в'язкості та, необов'язково, кондиціонером, ароматизуючою(ими) речовиною(ами) та барвником(ами),

(є) додавання кислоти, основи або буфера до розчину, що отримали на стадії (е), для отримання рН на рівні від 4 до 10, та

(ж) додавання деіонізованої води до розчину, що отримали на стадії (є) до 100%

Винахід стосується композицій таких як очищуючі продукти для тіла та волосся, а саме шампунів що містять одну чи більше протигрибкову складову, які пригнічують біосинтез грибового ергостерина, як перший активний інгредієнт, та синтетичний, амфотерний фосфоліпід, який діє, як другий активний інгредієнт так і як поверхнево-активний агент, та відомі з даної галузі інгредієнти продуктів для очищення для тіла та волосся у якості носія

Відомі вже лікувальні шампуні це, наприклад, шампуні, які поступають на ринок з 2% вмістом кетоназолу та демонструють лікувальний ефект при лупі та себорейному дерматиті після локального застосування. Кетоназол було розкрито у Патенті США № 4,569,935(Rosenberg et al) як корисний для локального лікування псоріазу та себорейного дерматиту. Кетоназолу шампуні демонструють визначні косметичні якості, такі як вспінювання та кондиціювання, та мають прийнятну стабільність до деградації, таким чином вони можуть мати склад з вмістом менш ніж 2% активного інгредієнту, як описано у Патенті США № 5,456,851. Шампуні з вмістом елубіолу мають здатність до регулювання жирності шкіри, та відомі з міжнародної публікації WO-93/18743. Деякі, протилупні композиції вміщують вугільну смолу, сульфід селену або піритову сіль, наприклад пірпіон цинку або натрію, як активний агент. Міжнародна публікація WO-96/29045 головним чином описує такі цитотоксичні та протигрибкові агенти, для лікування себорейного дерматиту на шкірі голови, особливо описано поєднане використання вказаної композиції, яка вміщує 1,8% вугільної смоли та згаданий розчин, який містить 2% кетоназолу. Міжнародна публікація WO-96/29983 описує композиції легкого рідкого очищувача, які містять приблизно від 4 до приблизно 12% до ваги аніонної поверхнево-активної речовини, та амфотерної поверхнево-активної речовини, та одного або більш ніж 11 вказаних терапевтичних агентів.

Патент США-4,209,449 (EP-0,013,713) описує синтетичний, амфотерний фосфоліпід, який демонструє такі визначні якості, як вспінювання, зв'язування, зволоження, очищування, миття, антистатичні та емульгуючі. Кількість синтетичних,

амфотерних фосфоліпідів описаних тут є доступною завдяки Mona Industries, Inc., Peterson, NJ, USA під ім'ям Фосфоліпід PCT (кокамідопропіл фосфатиду PG-дімоніум хлориду), Фосфоліпід EFA (ліноамідопропіл фосфатиду PG-дімоніум хлориду), Фосфоліпід PTS (стеарамідопропіл фосфатиду PG-дімоніум хлориду).

Попередньо відомі шампуні, які вміщують протилупні агенти, складені таким чином, що в них досягається оптимальний баланс ефективності та переносимості, концентрація активного інгредієнту у шампунях для медичного призначення така, що найбільша можлива кількість користувачів ефективно виликувалося, та найменша можлива кількість перенесла несприятливі ефекти. Не дивлячись на те, що при цьому залишалася суттєва кількість пацієнтів, які не отримали ніякої користі від використання попередньо відомих шампунів, або тому, що вони не реагували на лікування, або, ще гірше, тому, що вони не витерплювали лікування з специфічними медичними шампунями.

Кількість пацієнтів, які не реагують на специфічні медичні шампуні, може бути дуже високою (у шампунях з кетоназолом до 30%, у шампунях з сульфідом селену до 40%). Таким чином, існує нагальна необхідність у нових шампунях, які забезпечать ефективне лікування великої частини з кількості пацієнтів, які використовують такий новий шампунь, тобто шампунь, який дає невелику кількість випадків не реагування на нього, у порівнянні з попередньо відомими шампунями.

З іншого боку, пацієнти, хворі на лупу, або себорейний дерматит, а також спеціалісти, які схвалюють медичні шампуні, використовують все більше та більше критеріїв, яким такі шампуні повинні відповідати. Поміж ними найбільш важливими є відсутність подальшого погіршення стану в результаті лікування, найнижчий можливий процент побічних ефектів, подальше підвищення у відсутності таких симптомів, як подразнення, зуду та злизування (як пов'язаного так і непов'язаного з лікуванням), покращена косметична прийнятність, а саме, добрі очищувальні властивості, відсутність запаху або смороду, відсутність забарвлення або забруднювання одягу, та повне кондиціювання (якості сухого та вологого розчи-

сування) Лупа або себореїний дерматит звичайно супутні високою або надмірною жирністю шкіри або виділенням шкірного сала, та композиції які мають цілющий ефект таким чином, будуть звичайно створювати подальший прогрес у лікуванні лупи

Таким чином, для того, щоб досягнути бажаного, найбільші зусилля повинні бути застосовані у переробці основи шампунів. При цьому, однак, ще також існує необхідність підвищення переносимості/ прийнятності медичних шампунів, тобто від нових шампунів потребують кращу переносимість для більшої кількості пацієнтів, які використовують такі нові шампуні

Даний винахід стосується композицій таких, як очищаючі продукти для тіла та волосся, а саме, шампунів що містять, та складаються по суті з одної або більше одної протигрибкової складової, які пригнічують біосинтез грибового ергостерина, у якості першого активного компоненту, та синтетичного, амфотерного фосфоліпиду, у якості другого активного компоненту, та відомі з даної галузі інгредієнти продуктів для очищення для тіла та волосся у якості носія

У наступному описі, винахід проілюстровано прикладами використання шампунів, але для спеціаліста який має досвід у цій області, буде очевидно, що комбінації за даним винаходом можуть бути використанні з тим же успіхом у продуктах для очищування тіла та волосся

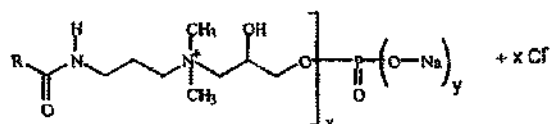
Комбінація з двох протилупних агентів, з різною дією, має індивідуальні переваги над попередньо відомими шампунями, кожний з яких вміщує тільки один з активних інгредієнтів. Перший, це підвищення кількості пацієнтів страждаючих на лупу та себореїний дерматит, які реагують на дію шампунів за даним винаходом. Другий, це кілька комбінацій, які діють синергетично та у результаті цього, концентрація одного або двох різних типів агентів може бути зменшена, таким чином збільшується переносимість. Кожний клас інгредієнтів далі буде розглянуто один за одним

Багато інгредієнтів розглянутих нижче мають застосування у комерційне доступних сумах (наприклад водних розчинах), а не як чисті компоненти. Кількість інгредієнтів, які можуть бути використані при приготуванні сумах, за даним винаходом, звичайно виражають як % (% ваги у вазі) та відносно до використаної кількості комерційне прийнятних продуктів, а не кількості чистого продукту

Протигрибкова складова, яка пригнічує біосинтез грибового ергостеролу бажано являє собою азол, аліпамін, або їх суміш. Бажані азоли вибираються з групи, яка містить кетоназол, еконазол, елубіол, міконазол, флеканазол, флуконазол та їх суміші. Бажані аліпаміни вибираються з групи яка містить тербінафін, нафтіфін та їх суміші. Азолові інгредієнти, такі як кетоназол, еконазол та елубіол є більш бажані тому, що вони що найменше руйнують нормальну флору шкіри, а саме шкіри голови. Кетоназол та елубіол є особливо бажаними тому, що вони викликають взаємну синергетичну дію на гриби дерматофіти коли вони використовуються у комбінації з фосфоліпідами (дивись нижче). Ефективна кількість протигрибкових складових

у композиціях за даним винаходом, знаходиться у інтервалі з 0,1% до 2% (% ваги у вазі), та бажано з 0,5% до приблизно 1% (% ваги у вазі). Як буде роз'яснено далі, при найнижчому значенні цього інтервалу, можна застосувати спеціальні заходи, для того, щоб гарантувати те, що шампунь не втратить його відповідну ефективність в результаті деградації протигрибкових інгредієнтів за час зберігання. Концентрації, вищі за наведені, не покращують лікування станів у будь-якому випадку, та у результаті являються більш обмеженими, ніж вигідними

Другий активний інгредієнт є синтетичний, амфотерний фосфоліпід за формулою



де R представляє собою прямий, насичений, моно-ненасичений або полі-ненасичений C7-19 алкілової групи, x представляє собою 1, 2 або 3 та $x + y = 3$, та їх суміші. Радикал R-C(=O) - таким чином представляє собою ациловий залишок прямий, насичений, моно-ненасичений або полі-ненасичений C8-20 карбонової кислоти, прикладами цих кислот є октанова кислота (каприлова кислота), нонанова кислота, деканова кислота (капронова кислота), ундеканова кислота, 10-ундеканова кислота, до деканова кислота (лауринова кислота), тридеканова кислота, тетрадеканова кислота (муристинова кислота), пентадеканова кислота, гексадеканова кислота (пальмітинова кислота), палмітоленова, гептадеканова кислота, октадеканова кислота (стеаринова кислота), 9-октадеценінова кислота (олеїнова кислота), 9,12-октадекадієнова кислота (лінолева кислота), 9,12,15-октадекатрієнова кислота (лінопенова кислота), нонадеканова кислота, ейкозанова кислота (арахінова кислота) та 5,8,11,14-ейкозатетранова кислота (арахідонова кислота). Фосфоліпід може бути представлений у кількості в діапазоні з приблизно 0,04% до приблизно 10% (% ваги у вазі), та бажано приблизно з 0,25% до 2% (% ваги у вазі). З досвіду попереднього рівня техніки легко зрозуміти, що характеристика форми фосфоліпіда має ефект у кількості яка виражається як % (% ваги у вазі). Бажані фосфоліпіди це ті, у яких R-C(=O) - представляє собою ациловий залишок стеаринової, ленолевої, коконутової жирної кислоти (яка є суміш лауринової, муристинової, пальмітинової та стеаринової кислоти). Фосфоліпіди та їх приготування добре відомо з Патенту США - 4,209,449. Деякі з них комерційно доступні через правонаступника цього патенту - Mona Industries, Inc., Paterson, New Jersey, USA наприклад Фосфоліпід PCT (кокамідпропіл фосфатиділа PG-дімоніум хлориду), Фосфоліпід EFA (ліноамідпропіл фосфатиділа PG-дімоніум хлориду), Фосфоліпід PTS (стеарамідпропіл фосфатиділа PG-дімоніум хлориду)

Фосфоліпід PCT є найбільш бажаним другим активним інгредієнтом та представляє собою рідкий состав, який має тверду складову частину на 47%, яка являє собою прозору жидку рідину та дає pH приблизно 7 при розбавленні до 10% у составі

50/50 2-пропанол/вода

Бажано, щоб перший та другий активні інгредієнти були представлені у кількостях, достатніх для отримання всебічного синергетичного ефекту при пригніченні грибка дерматофита, а саме видів грибка пов'язаних з лупою та себореїним дерматитом, тобто *Malassezia fufur* (*Pityrosporum ovale*), та також інші грибки, такі як *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton* та види пов'язані з ними, наприклад дерматомікоз, кольорозмінюючийся петириаз та таке інше. Відношення кількості першого до кількості другого активного інгредієнта буде залежати від природи цих активних інгредієнтів, та направленню видів. Зокрема розглянуто, що відношення вага вага між першим та другим активним інгредієнтами (протигрибкова складова пірітїон) може коливатися з приблизно 5 : 1 до приблизно 1 : 150, зокрема з приблизно 2 : 1 до приблизно 1 : 25. Наприклад, як вже згадувалося, кетоназол та елубіол, коли вони використовуються у комбінації з фосфоліпідом, зокрема коли використовуються їх схожі кількості, такі, що відношення ваги одного до одного коливається з 2 : 1 до приблизно 1 : 25, зокрема при ваговому відношенні з приблизно 1 : 20, при якому отримують всебічний синергетичний ефект на грибок, а саме на *Malassezia fufur*.

Шампуні за даним винаходом можуть бути успішно складені з використанням попередньо відомих з рівня техніки основ, інгредієнти для шампунів, відомі з даної галузі, вміщують одну чи більше поверхнево-активну речовину, вспінюючий агент, загусник, консервант, антиоксидант, та кислоту або основу або буфер достатній для надання шампуню pH на рівні приблизно з 4 до 10. Один інгредієнт може мати дві або більше функції, наприклад як поверхнево-активна речовина та вспінюючий агент, або як антиоксидант та буфер.

Прийнятні поверхнево-активні речовини, які використовуються у шампунях за даним винаходом, можуть бути вибрані з групи яка містить C14-16 олефісульфатів натрія, лаурилсульфат натрія, лаурилсульфат TEA, лаурет сульфат натрію, оксид кокамідопропіламіна, оксид лауриламін, лаурамід DEA, бетаїн кокамідопропіла, бетаїн лаурилдиметил, кокодиметил сульфо-пропіл бетаїн, кокоилсаркозинат натрію, дунатрієвий олеамідо MIPA сульфосукцинат, дунатрієвий лаурет сульфосукцинат, кокоамфосарбокси-гліцинат, дунатрієвий олеаміно MEA сульфосукцинат, аміногліцинатів, амінопропіонатів та аміносульфатів, та їх сумішей. Бажано, щоб це була суміш з двох або більше різних поверхнево-активних речовин, зокрема лаурет сульфат натрію та кокоилсаркозината натрію, або лаурет сульфат натрію та дунатрієвий лаурет сульфосукцинат, або лаурилсульфат натрія, лаурет сульфат натрію, лаурилсульфат TEA та бетаїн кокамідопропіла, можуть використовуватися у даних шампунях. У шампунях за даним винаходом, загальна кількість поверхнево-активної речовини може бути в межах з приблизно 36% до приблизно 55% (процентне співвідношення маси). Бажано, щоб вага амфотерної поверхнево-активної речовини була менше, ніж 15% ваги загальної кількості поверхнево-активної речовини.

У вищевизначених визначеннях, та далі, термін

"MEA" означає моноетаноламід за формулою $\text{RCO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, термін "DEA" означає діетаноламід за формулою $\text{RCO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH})_2$, термін "TEA" означає триетаноламмоній, термін "MIPA" означає моноізопропаноламід за формулою $\text{RCO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, де кожна RCO-група є залишок жирної кислоти, такої як C13-19-алкілкарбоніл групи або C13-19-алкілкарбоніл групи.

Прийнятні вспінюючі агенти (підсилювачі вспінювання та стабілізатори) для використання у шампунях за даним винаходом можуть вибиратися з груп жирних кислот моно- та діалканол-амідів, вміщуючих кокамід MEA, кокамід DEA, олеамід MEA, олеамід DEA та їх суміші. Вспінюючий агент може бути присутній в межах, з 1 до 10% (процентне співвідношення маси), бажано з приблизно 2 до приблизно 6% (процентне співвідношення маси), зокрема з приблизно 4 до приблизно 5% (процентне співвідношення маси). Ці інгредієнти типово мають згущуючий ефект у составі.

Консерванти прийнятні для використання у шампунях за даним винаходом, це дерматологічно прийнятні консерванти, наприклад, тетранатрієвий або дунатрієвий EDTA, метилпарабен, пропілпарабен, бутилпарабен, етилпарабен, імідазолідин сечовина, феноксетанол, quaternium 15, лимона кислота, бажано у комбінації друг з другом, тетранатрієвий та дунатрієвий EDTA та лимона кислота також мають функції хелатної добавки.

Як це описано у US-5,456,851, коли концентрація кетоназолу, або у тому випадку, коли будь-яка інша протигрибкова складова, присутня на найнижчому рівні з можливого діапазона, який наведено вище, добавка чітко контролюємої кількості антиоксиданту, вибраного з групи, яка містить бутилірований гідроксиполін ("BHT"), бутилірований гідроксіанізол ("BHA"), аскорбінову кислоту та N-ацетил-цистеїн ефективно стабілізує кетоназол або інший азол, який присутній у шампуні проти деградації за час прискореного старіння за 13 тижнів при температурі приблизно 50°C, яку рахують прогнозованою характеристикою за час зберігання при температурі околичної середовища на протязі двох років. Ефективна стабільність рахується такою, коли втрата активного інгредієнту за час зберігання не перевищує 10%. Кількість BHT або BHA, яка була визначена, як найбільш ефективна не виходить за межі діапазону з приблизно 0,01% до приблизно 1% (процентне співвідношення маси). Кількості вищі ніж ця кількість не стабілізують кетоназол так ефективно за 13-тижневий прискорений період старіння, хоча у випадку подовження прискореного періоду старіння більш ніж на 13 тижнів, підвищенні кількості BHT або BHA наближаються до більшої ефективності, оскільки BHT та BHA самі по собі також об'єктами деградації. Проте, добре встановлено органами державного регулювання та у фармацевтичній та косметичній промисловості, що стабільність протестована на протязі 13 тижнів при температурі 50°C є доволі прийнятними для того, щоб спрогнозувати стабільність продукту за час нормального терміну зберігання - 2 роки при кімнатній температурі. При

цьому справедливо важливим є те, що з причин безпеки (тобто для мінімізації можливості активації шкіри), є бажано використовувати, наскільки це можливо, невелику кількість ВНТ або ВНА.

Оскільки користувачі шампунів очікують, щоб шампунь був трохи в'язким, один чи більше загусників часто додаються до складу, що надає в'язкість на рівні з 4,000 до 9,000мПа за сек при кімнатній температурі. Прийнятні загусники, це корбомер або полікарбонові кислоти, такі як Carborol™ 1342 або Carborol™ 1382, які густіші завдяки додаванню гідрохлориду натрію та хлориду натрію наприкінці приготування. Інші прийнятні загусники, це вспінюючі агенти, які наведені вище, бажано кокамід MEA.

Шампуні, у подальшому, також можуть вмішувати один або більше перлинних агентів, вибраних з групи, яка вміщує дістеарат этиленгликоля, моностеарат этиленгликоля та їх суміші, при концентрації з 0,0% до 2%, один чи більше рослинних екстрактів, наприклад, з алое, арники, берези, bladder wrack, горечавки, женьшеню, гамамелісу, бояришнику, кіна, лимону, настурції, розмарину, чайного дерева та таке інше, при концентрації з 0,0% до 5%, вітамінів, таких як, наприклад, вітамін Е (токоферол) та похідних сполук, наприклад ацетат токоферолу, пантенол, та таке інше, при концентрації від 0,0% до 3%, протизапальних продуктів синтетичних, або природних, наприклад бісаболол, при концентрації з 0% до 5%, ароматних складових при концентрації з 0% до 2%, та один чи більше барвників.

Шампунь може, у подальшому, вмішувати від 0,0% до 10% кондиціонера, такого як polyquaternium-7, polyquaternium-10 або подібний катіоноактивний четвертинний полімер, наприклад четвертинний силіконовий полімер. Також прийнятні інші силіконові компоненти, такі як поліалкіл силоскани, поліалкіл арилсилоскани, поліефір силоскано-ні сополімери та їх суміші. Поліалкіл-силоскани, які використовуються при цьому, вміщують наприклад, полідиметилсилоскани (PDMS). Поліалкіларил- силоскани, що можуть бути використані, при цьому вміщують полідиметилсилоскани, модифіковані поліпропіленоксидом. Етиленоксид або суміші етиленоксида та пропіленоксиду можуть також використовуватися. Вода, яка їх не розчиняє, є бажаною. Смоли вищезгаданих силосанових полімерів є більш бажаними для використання при цьому. Згадані силосанові полімерні смоли є жорсткими на відміну від рідини або рідкого, з великою масою молекулярної ваги з приблизно 200,000 до приблизно 1,000,000 та в'язкістю з приблизно 100,000мПа за сек до приблизно 150,000,000мПа за сек при температурі 25°C. Смоли, які вибираються для використання при цьому, мають таку в'язкість, яка приводить до того, що при змішуванні з PDMS рідиною в'язкість суміші смоли та рідини падає у межах цього діапазону. Такі PDMS рідини використовуються на рівні приблизно 50% до 60% від загальної ваги згаданої смоло-рідинної суміші. Більш бажаними для даного винаходу є суміші, які вміщують від приблизно 40% до приблизно 60% PDMS рідини та від приблизно 60% до приблизно 40% PDMS смоли. Більш бажана PDMS рідина, це диметиконова рі-

дина, яка має в'язкість з приблизно 350мПа за сек при температурі 25°C.

pH шампунів за даним винаходом зручно встановлюється використанням дерматологічно прийнятних кислот, основ та буферів. pH може знаходитися у інтервалі з приблизно 4 до 10, але бажано у інтервалі з приблизно 6,5 до приблизно 8, зокрема з приблизно 6,9 до приблизно 7,4.

Деякі з перших активних інгредієнтів, при приблизно нейтральному pH (pH від 6 до 8), мають обмежену розчинність. Для того, щоб утримувати цих агентів однорідно розподіленими у всьому шампуні треба додати суспензуючий агент, такий наприклад, як Avicel RC-591™ (суміш СМС натрію та мікрокристалічної целюлози). Кілька інгредієнтів-основ шампунів, однак, самі мають суттєві суспензуючі властивості, та таким чином додання конкретного суспензуючого агента у даний шампунь є повністю необов'язковим.

Компоненти шампуню застосовуються у умовних кількостях, наприклад

(а)- з 36% до 55% поверхнево-активної речовини,

(б)- з 2% до 6% вспінюючого агента,

(в)- з 0,1% до 2% протигрибкової речовини,

(г)- з 0,05% до 2% фосфоліпиду,

(д)- з 0,2% до 1,3% загуснику,

(е)- з 0,01% до 1% ВНТ або ВНА,

(є)- консерванти, яких достатньо для уповільнення деградації готової композиції, для того щоб забезпечити достатній термін зберігання,

(ж)- кислоту, основу чи буфер для того, щоб утримувати pH на бажаному рівні, та

(з)- воду до 100% (тобто, достатня кількість води для отримання 100% об'єму композиції).

Приклади

Далі описано головний спосіб приготування шампунів за даним винаходом. Необхідна кількість кожного інгредієнта може бути вибрана з попереднього опису та можуть бути складені зразкові склади, які показані нижче у таблицях.

Сосуд був заправлений 1,64% початковим розчином з Carborol 1342 (приготованим з використанням Quadro диспергатором, який функціонує завдяки утриманню порошкоподібного полімеру рівномірно розподіленим та витягуванню порошку вакуумом у струмені води) та деіонізованою водою, та піддана нагріванню при температурі приблизно 70°C. Обидві поверхнево-активні речовини, тобто лаурет сульфат натрію та кокоіл саркозілат натрію, були додані відразу за вспінюючим агентом, кокамідом MEA та перлиним агентом (етиле- н г л и к о л ь дістеаратом) та змішані до повного розчинення. Потім було додано ВНТ та суміш була взбавтана до повного його розчинення. Розчин було злегка охолоджено, потім протигрибковий інгредієнт було додано при доброму перемішуванні. (Протигрибкова складова була додана коли pH був незначно кислотним, для полегшення розчинення.) Далі, фосфоліпід був диспергований у суміш яка була взбавтана до однорідного розподілення. Суміш була піддана охолодженню до температури приблизно 40°C, та при такій температурі було додано кондиціонер (polyquaternium-7), консерванти quaternium-15 та тетранатрієвий EDTA, барвники та душисті сполуки, та NaCl для загущення роз-

чину рН розчину було доведено до рівня 6,9 - 7,4 з 25% довільної кількості розчину NaOH та деонізована вода була додана до кінцевого розчину. Подібні состави шампунів можуть бути приготовані за аналогічними процесами котрі будуть очевидні для людини, яка має кваліфікацію у цій галузі.

При використанні основних процедур, описаних вище, наступні состави шампунів можуть бути приготовані відповідно до даного винаходу, усі кількості приведені нижче є частками від ваги.

Состави за даним винаходом використовуються у лікуванні розладів, таких як лупа, себорейний дерматит, контролюємії псоріаз, зменшення виділення жиру або шкірного сала на шкіри голови, та інших подібних розладів та недугів. Состави застосовуються місцево на вражені частини тіла через регулярні інтервали, зокрема принаймні від одного разу за тиждень до приблизно одного разу за день. Бажано, щоб вони застосовувалися більш часто у початку лікування, наприклад з 4 до 7 раз за тиждень, та менш часто на останній стадії, коли необхідний ефект вже отримай та необхідно запобігти рецидиву (наприклад один або два рази на тиждень).

Приклад 1

Склад шампуню для нормального волосся (разом з кондиціонером)

Інгредієнти	(а)	(б)
Лаурет сульфат натрію	30	30
Кокоіл саркозинат натрію	10	10
Кокамід MEA	4	4
Кетоназол UPS	0,5	1
Фосфоліпід PCT	0,5	1
Гліколь дістеарат	1,25	1,25
Polyquaternium-7	1	1
Carbopol™1342	0,6	0,6
Чотирьохнатрієвий EDTA	0,5	0,5
Ароматне масло	0,5	0,5
Хлорид натрію	0,3	0,3
25% гідроксид натрію	0,92	0,9
бутильований гідрокситолуен	0,1	0,1
quaternium-15	0,05	0,05
барвники	0,001	0,001
деонізована вода (достатня кількість)	100	100

Приклад 2

Склад шампуню для жирного волосся (разом з кондиціонером)

Інгредієнти	(а)	(б)	(в)
Лаурет сульфат натрію	33,33	33,33	33,33
Кокоіл саркозинат натрію	11	11	11
Кокамід MEA	4	4	4
Кетоназол UPS	0,5	0,75	0,75
Фосфоліпід PCT	0,5	0,25	0,25
Гліколь дістеарат	1,25	1,25	1,25
Polyquaternium-7	0,6	0,6	0,6
Carbopol™1342	0,75	0,75	0,75
Чотирьохнатрієвий EDTA	0,5	0,5	0,5
Ароматне масло	0,5	0,5	0,5
Хлорид натрію	0,3	0,3	0,3
25% гідроксид натрію	1,18	1,243	1,243
бутильований гідро-	0,1	0,1	0,1

кситолуен			
quaternium-15	0,05	0,05	0,05
барвники	0,0053	0,0053	0,0053
деонізована вода qs ad	100	100	100

Приклад 3

Склад шампуню для сухого та ушкодженого волосся (разом з кондиціонером)

Інгредієнти	(а)	(б)	(в)
Лаурет сульфат натрію	30	30	30
Кокоіл саркозинат натрію	10	10	10
Кокамід MEA	4	4	4
Кетоназол UPS	0,75	0,33	1
Фосфоліпід PCT	0,25	0,67	1
Гліколь дістеарат	1,25	1,25	1,25
Polyquaternium-7	5	5	5
Carbopol™1342	0,5	0,5	0,5
Чотирьохнатрієвий EDTA	0,5	0,5	0,5
Ароматне масло	0,5	0,5	0,5
Хлорид натрію	0,4	0,4	0,3
25% гідроксид натрію	0,7333	0,733	1,19
бутильований гідро-			
кситолуен	0,1	0,1	0,1
quaternium-15	0,05	0,05	0,05
барвники	0,0018	0,0018	0,0018
деонізована вода (достатня кількість)	100	100	100

У всіх составах наданих вище у прикладах 1-3, частка гідроксиду натрію може злегка різнитися, для набуття бажаного рівня рН від 6,9 до 7,4, та також частка солі NaCl може різнитися, для отримання бажаної в'язкості. Состави приготовані за поліпшеним процесом, та у які не було додано барвників, мають не зовсім білий перламутровий вигляд.

Приклад 4

Комбінація Фосфоліпиду PCT та Кетоназолу (разом з кондиціонером)

Інгредієнти	%
Очищена вода	44,30
Лаурет сульфат натрію	15,00
Лауріл сульфат натрію	10
TEA лауріл сульфат	12
Фосфоліпід PCT	2,10
Кетоназол	1,00
Метилпарабен	0,20
Пропілпарабен	0,05
Кокамід MEA	5,00
Етилен гліколь дістеарат	1,25
Polyquaternium-7	3,00
імідазолініл сечовина	0,50
кокамідпропіл бетаїн	5,00
лимонна кислота	0,35
ароматичні добавки	0,25
	100,00

Приклад 5

Комбінація Фосфоліпиду PCT та Елубіолу (разом з кондиціонером)

Інгредієнти	%
Очищена вода	44,30
Лаурет сульфат натрію	15,00
Лауріл сульфат натрію	10,00
TEA лауріл сульфат	12,00

Фосфоліпід РСТ	2,10
Елубіол	1,00
Метилпарабен	0,20
Пропілпарабен	0,05
Кокамід MEA	5,00
Етилен гліколь дістеарат	1,25
Polyquaternium-7	3,00
Імідазолініл сечовина	0,50
Кокамідопропіл бетаїн	5,00
Лимонна кислота	0,35
Ароматичні добавки	0,25
	100,00

У сумах наведених вище у прикладах 4 та 5, частка лимонної кислоти може злегка різнитися, для отримання бажаного рівня pH від 6,9 до 7,4. Суми були приготовані за поліпшеним процесом та мають білий перламутровий вигляд.

Приклад 6 Кетоназол (2,1%) та Фосфоліпід РСТ 2% та 1% (процентне співвідношення маси) шампунь (кондиціонер відсутній)

Кетоназол	2,100 г	30
Фосфоліпід РСТ	2,000 г	10
Імідазолініл сечовина	0,200 г	4
Дваунатрієвий лаурет саркозинат	15,000 г	1
Кокамід DEA	2,000 г	1,25
Гідролізований лаурдімоний	1,000 г	1
Macrogol 120	1,000 г	0,6
Ароматична добавка	0,200 г	0,5
Гідрохлорна кислота	0,400 г	0,5
Червоний еритрозин (FD & C No 40)	0,002 г	0,3
Лаурет сульфат натрію	38,000 г	0,9
Гідроксид натрію	0,100 г	0,1
Хлорид натрію	0,500 г	0,05
Очищена вода	достатня кількість до	
	100 г	0,001

Приклад 7

In vitro синергетичні пригнічуючі ефекти між кетоназолом та Фосфоліпідом РСТ проти *Malassezia furfur*

Експерименти, пов'язані шаховим порядком, при наявності дев'яти ізолятів *Malassezia furfur* (M. furfur) та тестуємі субстанції разом з дублюючими стадіями розчинення, продемонстрували високу синергетичність комбінацію з тестуєміх субстанцій

Кетоназол був розчинений у DMSO для отримання початкового розчину з вмістом кетоназолу - 2000 мкг/мл. Фосфоліпід РСТ розведений разом з етанолом для отримання початкового розчину з вмістом Фосфоліпиду РСТ 2000 - мкг/мл. Послідовність з шести подальших 3,162-кратних розріджень, кожної субстанції, була приготована у тому ж самому розчиннику (коефіцієнт розбавлення = $\sqrt[10]{10}$), таким чином кожне друге розрідження через це було 10-кратним розрідженням. Кожна з семи концентрацій тестуєміх субстанції була у подальшому розріджена у воді до 12 разів до фінальної тестуєміх концентрації. 8x8 шахова матриця розріджувачів була потім приготована у резервуарах з плоскодонних, пластикових чашечках для мікророзчинів з послідовністю розріджувачів кетоназолу розташованих вертикально, та розри-

джувачів Фосфоліпиду РСТ розташованих горизонтально. Кожний резервуар містить 10мкл розчину кожної тестуєміх субстанції. У додатковому рядку мікророзведених резервуарів, до резервуарів було відмірено піпеткою 10мкл порівнювальних водних розріджувачів що складаються з одних розчинників, для забезпечення вимірювань без компонентів.

Група з 9 M. furfur ізолятів використовуваних при вивченні було отримано грибової фондової колекції Департаменту з Бактеріології та Мікології Дослідного Фонду фірми Янссен (Janssen Research Foundation). Усі ізоляти були виділені з клінічних матеріалів, та три з них було недавно виділено у проміжок часу у 9 місяців до вивчення. Дріжджеву культуру було виділено субкультурою при модифікації середовища називаємого "H. Dixon's formulation" відомого з Van Abbe, N.J. (1964) [The investigation of dandruff J. Soc. Cosmetics 15, 609-630]. Це середовище містить (на 1000 мл води) екстракт солоду (Difco) - 36 грамів, Mycological peptone (Oxoid) 6 грамів, Bacto-oxgall (Difco) - 20 грамів, Tween 40 (Merck) - 10 грамів, гліцерин (Difco) - 2,5мл, та Bacto - agar (Difco) - 20 грамів. Для використання у якості поживного середовища агар був виключен. Послідовність середовищ, на основі агара та поживного середовища були стерилізовані у автоклаві на протязі 5 хвилин при температурі 100°C.

Експериментальний енокулят був приготований у поживному середовищі Діксона (Dixon) при інкубації за 2 дні при температурі 30°C, яке витримувалося при постійному обертанні у 20 оборотів за хвилину у тестуєміх трубках, які утворювали кут у 5° від горизонталі. Поживні культури були вимірені методом спектрофотометрії, таким чином вони усі показали оптичну щільність у 1,0, яка спостерігалася при довжині хвилі оптичного випромінювання 530nm. Ці суспензії містили у середньому 2×10^6 клітин/мл, як вимірено у агарових рахувальних чашечках. Дріжджові культури були розріджені 500-крат у поживному середовищі Діксона (Dixon) для отримання суспензій, які містять $3 \cdot 10^5$ CFU/мл.

Інокульоване середовище було додано у об'ємах 100мкл до резервуарів для мікророзчинів, які вже містили розріджені розчини тестуєміх субстанцій. Чашечки були герметично закупорені клеєвими сумами та інкубовані на п'ять днів при температурі 30°C. Клеєві суми потім були вилучені, та мутність, яка виросла, була вимірена за допомогою считувача мікрочашечок на поглинання оптичного випромінювання при довжині хвилі оптичного випромінювання 490nm. Для кожної комбінації тестуєміх субстанції дев'ять мікрочашечек були пропущені паралельно, кожна інокульована різним M. furfur ізолятом. Десята чашечка мала тільки поживне середовище Діксона (Dixon), для забезпечення негативного контролю считування оптичної щільності (OD).

За допомогою електронної таблиці-шаблону, оптична щільність при 490nm (OD490) кожної чашечки-резервуара, яка містила комбінацію з тестуєміх субстанцій, яка відкоректована відповідно до поглинання, виміреного у негативній контрольній чашечці, була виражена як процентне відно-

шення середнього значення OD490 восьмого теста позитивного контролю без субстанції до резервуара інокульованого *M. furfur*. Результати були подані у вигляді таблиці 8x8 та автоматично затеменовані для відтворення росту пригнічення при або нижче 25 % від контрольної величини. Таким чином індиферентна взаємодія між двома тестуємими субстанціями буде відображатися як темний прямокутник у правій нижній частині графічного відображення, синергетична взаємодія відображується у формі перевернутої "L" у правій нижній частині графічного відображення, та антагоністична реакція з'явиться у формі витягнутого прямокутника у напрямку до лівої верхівки графічного відображення. За результатами шахового вимірювання, мінімальні пригнічуючі концентрації (МПК) були визначені, як найнижчі концентрації тестуємих сполук, окремо або у комбінації з іншими сполуками, та часткові пригнічуючі концентрації (ЧПК) були вираховані для кожної сполуки по формулі

МПК (тільки одна сполука) / МПК (сполука з присутністю другої сполуки)

Сума з двох ЧПК потім дає результат у 1,0 для сполук у яких спостерігається відсутність ефекту взаємодії (індиферентність), <1,0 для сполук у яких спостерігається синергетична взаємодія та > 1,0 для сполук у яких спостерігається антагоністична взаємодія.

Очевидні позитивні результати, які демонструють можливість синергії, були отримані разом з Фосфоліпідом РСТ. Сума часткових пригнічуючих концентрацій (ЧПК) для комбінації кетоназолу та Фосфоліпиду РСТ проти 9 ізолятів *M. Furfur in vitro* була

in vitro була

№ ізолята <i>M. furfur</i>	ЧПК
B 39387	0,63
B 45836	0,63
B 45838	0,63
B 58047	0,13
B 58200	0,63
B 58968	0,63
J95-0821	0,13
J95-0822	1
J95-1435	1

Ступінь синергії розповсюджується набагато вище поодиноких розріджуючих ефектів, що можуть виникати випадково. Активність Фосфоліпиду РСТ у комбінації разом кетоназолом завдяки цьому була вивчена, у подальшому, проти тестуємої чашечки з 9 ізолятів, але з невеликими (двойними) розріджувальними стадіями у послідовності концентрацій. Сума часткових пригнічуючих концентрацій (ЧПК) для комбінації кетоназолу та Фосфоліпиду РСТ проти 9 ізолятів *M. Furfur in vitro* була

№ ізолята <i>M. furfur</i>	ЧПК
B 39387	0,38
B 45836	0,38
B 45838	0,16
B 58047	0,38
B 58200	0,19
B 58968	0,38
J95-0821	0,38
J95-0822	0,75
J95-1435	0,38

Результати чітко підтверджують те, що обидві тестуємі сполуки безперечно синергетично взаємодіють з кетоназолом проти *M. furfur in vitro*.