



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35611 (13) C2

(51) 7 A61K7/06, A61K7/155

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

(54) КОМПОЗИЦІЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ РОСТУ ВОЛОС У ССАВЦІВ, СПОСІБ ІЗ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ ТА КОМПОЗИЦІЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ВОДОРОЗЧИННОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЗАСОБУ ДО ШКІРИ

(21) 95094187

(22) 27.05.1993

(24) 16.04.2001

(31) PCT/US93/02684

(32) 19.03.1993

(33) WO

(86) PCT/US93/05068, 27.05.1993

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Боксолл Брайан Альфред (GB), Емері Джеф-  
фрі Уілфред (GB), Ахлуваліа Гурпріт С. (US)

(73) Дзе Джіллет Компані (US)

(56) SU 312607, 1971, US 4720489, 1988, WO  
86/02269, 1986.

(57) 1. Композиция местного применения для ингибирования роста волос у млекопитающих, которая включает по весу от 1 до 20 частей водорастворимого, ингибирующего рост волос активного средства, диспергированного, соответственно, примерно в 99-80 частях по весу наполнителя, который включает эмульсию масла в воде, состоящую из компонентов следующего состава (в весовых частях):

Компоненты	Вес.ч
Вода	от 78 до 87
Глицерил стеарат	от 2,8 до 4,8
ПЭГ-100 стеарат	от 2,7 до 4,7
Цетеариловый спирт	от 1,9 до 3,3
Цетеарет-20	от 1,6 до 2,7
Минеральное масло	от 1,7 до 2,7
Стеариловый спирт	от 1,0 до 2,0
Диметикон	от 0,3 до 1,0

2. Композиция по п.1, включающая от 5 до 15 частей по весу упомянутого активного средства, диспергированного, соответственно, в 95-85 частях по весу указанного наполнителя.

3. Композиция по п.2, **отличающаяся** тем, что упомянутый наполнитель включает эмульсию масла в воде, состоящую из следующих компонентов (в весовых частях):

Компоненты	Вес.ч
Вода	80,84
Глицерил стеарат	4,24
ПЭГ-100 стеарат	4,09
Цетеариловый спирт	3,05
Цетеарет-20	2,50
Минеральное масло	2,22
Стеариловый спирт	1,67
Диметикон	0,56

4. Композиция по п. 2, **отличающаяся** тем, что упомянутый наполнитель включает эмульсию масла в воде, состоящую из следующих компонентов (в весовых частях):

Компоненты	Вес.ч
Вода	85,53
Глицерил стеарат	2,97
ПЭГ-100 стеарат	2,86
Цетеариловый спирт	2,14
Случай Н-209-А	
Цетеарет-20	1,75
Минеральное масло	2,22
Стеариловый спирт	1,17
Диметикон	0,56
Лимонная кислота	0,25

5. Композиция по пп.1, 2, 3 или 4, **отличающаяся** тем, что упомянутое активное средство представляет собой 2-(диформетил)-2,5-диаминопентановую кислоту.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, **отличающаяся** тем, что упомянутая композиция имеет рН, подведенный до значения 3,5, и включает факультативно стабилизирующий рН буфер.

(19) UA (11) 35611 (13) C2

7. Способ ингибирования роста волос у млекопитающих, который включает нанесение на кожу млекопитающего эффективного количества местной композиции, по любому из пунктов от 1 до 4 или 6.

8. Способ по п.7, **отличающийся** тем, что упомянутое активное средство в упомянутой местной композиции представляет собой 2-(дифторметил)-2,5-диаминопентановую кислоту.

9. Способ по п.8, **отличающийся** тем, что упомянутая местная композиция наносится ежедневно или дважды в день в количестве, достаточном для обеспечения введения от 10 до 2000 микрограмм активного средства на квадратный сантиметр участка кожи.

10. Способ по п.8, **отличающийся** тем, что упомянутая местная композиция наносится на кожу человека.

11. Композиция местного применения для доставки водорастворимого фармакологического средст-

ва к коже, **отличающаяся** тем, что включает от 1 до 20 частей по весу упомянутого водорастворимого фармакологического средства, диспергированного примерно в 99-80 частях, соответственно, наполнителя, включающего эмульсию масла в воде, состоящую из следующих компонентов компонентом (в весовых частях):

Компоненты	Вес.ч
Вода	от 78 до 87
Глицерил стеарат	от 2,8 до 4,8
ПЭГ-100 стеарат	от 2,7 до 4,7
Цетеариловый спирт	от 1,9 до 3,3
Цетеарет-20	от 1,6 до 2,7
Минеральное масло	от 1,7 до 2,7
Стеариловый спирт	от 1,0 до 2,0
Диметикон	от 0,3 до 1,0

Настоящее изобретение относится к новой композиции для местного применения, которая способна ингибировать рост волос у млекопитающих. Оно относится также к способу ингибирования роста волос посредством нанесения на кожу, в соответствии с настоящим изобретением, местной композиции.

В патенте США 4 720 489 раскрывается композиция для местного применения, которая включает ингибитор орнитиндекарбоксилазы ("ОДК"), который ингибирует рост волос, в том числе рост волос на бороде. Особенно выгодным, с точки зрения ингибирующего воздействия на рост волос, ингибитором ОДК, включаемым в эту систему, является 2-(дифторметил)-2,5-диаминопентановая кислота, известная также как  $\alpha$ -(дифторметил)орнитин (ДФМО). В настоящем патенте демонстрируется эффективность ингибиторов ОДК в ингибировании роста волос, на основе измерения изменений, возникающих в волосяной массе на боковой стороне взрослых самцов хомячков, после воздействия этанольных растворов каждого из исследуемых соединений. Патент содержит также высказанное в общем виде предложение о возможности включения ингибиторов ОДК в косметические формы, такие, как лосьоны и кремы для кожи, однако эффективность предлагаемых форм, их стабильность и эстетические характеристики еще не известны. Поскольку ДФМО представляет собой высокий ионизируемый материал, для него будет характерна тенденция к дестабилизации эмульсионных систем, в связи с чем процесс ввода его в такие системы будет встречать определенные трудности, особенно в случае использования высоких доз, необходимых для достижения максимальной эффективности.

В Патентах США № 5 095 007, № 5 096 911 и № 5 132 293 раскрываются другие ингибиторы роста волос, которые полностью отличны от приведенных выше ингибиторов ОДК. Однако в каждом из упомянутых патентов раскрывается водно-этанольный наполнитель, применяемый для доставки активного соединения. Указанный наполни-

тель включает 68% воды, 16% этанола, 5% пропиленгликоля, 5% дипропиленгликоля, 4% бензилового спирта и 2% пропиленкарбоната. Этот наполнитель нельзя отнести к эстетически приятным или удобным в использовании средствам, поскольку он быстро стекает с кожи и создает ощущение влажности и липкости. Кроме того, в этом наполнителе не достигается оптимальной эффективности активного материала, несмотря на то, что упомянутый наполнитель содержит два известных усилителя проникновения, а именно: бензиловый спирт и пропиленкарбонат.

Объектом настоящего изобретения является композиция для местного применения, ингибирующая рост волос, которой свойственны стабильность, высокая эффективность и эстетичность в использовании.

Настоящее изобретение относится к композиции для местного применения, которая ингибирует рост волос у млекопитающих, к частности, рост волос на бороде (в том числе гирсутизм), и включает в свой состав, в виде лосьона или крема, водорастворимое, ингибирующее рост волос, средство, диспергированное в эмульсии масла в воде. Изобретение относится также к способу ингибирования роста волос у млекопитающих путем нанесения на кожу эффективного количества упомянутой выше композиции. Кроме того, изобретение относится к местной композиции, пригодной для доставки водорастворимого фармакологического средства к коже.

Ингибирующее рост волос средство, используемое в композиции и способе настоящего изобретения, может представлять собой любой водорастворимый ингибирующий рост волос агент, в особенности, любой высоко ионизируемый, водорастворимый, ингибирующий рост волос, агент. Такие активные средства могут быть отобраны из средств, описанных в приведенных выше патентах США, а именно: № 4 720 489, № 5 095 007, № 5 096 911 и № 5 132 293, при условии, что отбираемые средства должны быть водорастворимыми. В предпочтительном варианте, ингибирующее рост

волос средство представляет собой 2-(дифторметил)-2,5-диаминопентановую кислоту, которая может быть идентифицирована также как  $\alpha$ -(дифторметил)орнитин, сокращенно называемый здесь как "ДФМО".

Местная композиция настоящего изобретения включает примерно от 1 до 20 частей по весу, предпочтительно - от 5 до 15 частей, описанного выше водорастворимого, ингибирующего рост волос, средства, в частности, такого, как ДМФО, диспергированного в количестве от 99 до 80 частей по весу, предпочтительно - от 95 до 85 частей, в наполнителе, включающем эмульсию масла в воде состава (два последних ингредиента являются факультативными):

Ингредиент	% по весу	Прим. I	Прим. II
Вода	от 78 до 87	80,84*	85,53*
Глицерил стеарат <sup>1</sup>	от 2,8 до 4,8	4,24	2,97
ПЭГ-100 Стеарат <sup>1</sup>	от 2,7 до 4,7	4,09	2,86
Цетеариловый спирт <sup>1</sup>	от 1,9 до 3,3	3,05	2,14
Цетеарет-20 <sup>2</sup>	от 1,6 до 2,7	2,50	1,75
Минеральное масло	от 1,7 до 2,7	2,22	2,22
Стеариловый спирт <sup>3</sup>	от 1,0 до 2,0	1,67	1,17
Диметикон <sup>4</sup>	от 0,3 до 1,0	0,56	0,56
Лимонная кислота <sup>5</sup>	от 0 до 0,5	-	0,25
Гидроксид натрия <sup>6</sup>	q.s.	q.s.	q.s.

\* - 0,5% воды оставляют для подведения pH до соответствующего значения;

<sup>1</sup> - доступен в виде смеси, например, смеси Цитрол GMS A/S ES0743 (Cithrol GMS A/S ES0743) от Крода Кемикалс Лтд. (Объединенное Королевство) [Croda Chemicals Ltd. (U.K.)];

<sup>2</sup> - доступен в виде смеси, например, смеси Карбовакс EM5483 (Carbowax EM5483) от Крода Кемикалс Лтд. (Объединенное Королевство) [Croda Chemicals Ltd. (U.K.)];

<sup>3</sup> - доступен в виде Лорол-18 (Lorol-18) от Хенкель Кемикалс Лтд. (Henkel Chemicals Ltd.);

<sup>4</sup> - доступен в виде Силиконовой Жидкости 200-100 сантиметров в секунду (Silicone Fluid 200-100 cps) от Дау Корнинг Корпорейшн (Dow Corning Corporation) (т.е. Медицинская Жидкость 360 или жидкость Q7-9120) (360 Medical Fluid or Q7-9120 Fluid);

<sup>5</sup> - может быть замещена другой слабой кислотой, например, молочной, винной или фосфорной кислотой для целей функционирования в качестве поддерживающего pH буфера.

<sup>6</sup> - используется в количестве, достаточном для подведения pH до значения примерно 3,5. Могут использоваться также и другие сильные основания, такие как KOH, а в некоторых случаях, когда требуется снизить величину pH, и сильные кислоты, такие, как HCl. По окончании изготовления композиции, активный ингредиент в совокупности с носителем будут составлять 100 частей. При необходимости или желательности, в носитель

могут быть включены также небольшие количества других ингредиентов, таких как красители, отдушки и биоцидные агенты или консерванты. При этом предпочтительно добавлять в композицию от 0,5 до 0,9 частей фенонипа (Phenopip) - биоцидного средства, доступного от Нипа Лабораториз Лтд. (Объединенное Королевство) [Nipa Laboratories Ltd. (U.K.)].

Описанная ниже процедура проводится с целью создания носителя, пригодного для использования в местной композиции настоящего изобретения. Воду и водорастворимые компоненты загружают в реакционный сосуд для смешивания, доводят значения pH до 3,5, после чего нагревают раствор примерно до 70°C. Жирорастворимые компоненты, за исключением биоцидного средства, расплавляют вместе при температуре примерно 70°C и затем переносят в водную фазу при энергичном перемешивании. Перемешивание продолжают примерно в течение двадцати минут, после чего в смесь вводят охлажденную воду. Затем при температуре 40-45°C добавляют биоцидный агент, и продолжают перемешивание до тех пор, пока температура не достигнет значения 25°C с получением белого мягкого крема, имеющего вязкость около 8000-12000 см/сек (cps). Желательно, чтобы полученная эмульсия имела возможно более высокую вязкость, для этого должно быть приложено усилие с использованием традиционного гомогенизатора, например, гомогенизатора Силверсон L4R (Silverson L4R), снабженного ситом с квадратными отверстиями, на которое накладывают высокое давление. Как правило, необходимость в этой стадии отпадает, поскольку при растворении активного ингредиента вязкость эмульсии может возрасти.

Композицию для местного применения настоящего изобретения получают при взбалтывании примерно от 1 до 20 частей по весу, предпочтительно, от 5 до 15 частей по весу, ингибирующего рост волос средства, предпочтительно, ДФМО, соответственно, с 99 - 80 частями по весу, предпочтительно, в количестве от 95 до 85 частей, приготовленного, как описано выше, наполнителя и затем доведении значения pH до 3,5 с помощью водного раствора гидроксида натрия (10%) или соляной кислоты (10%). Разумеется, описываемая композиция для местного применения может быть получена при включении активного агента в водную фазу в ходе вышеупомянутого приготовления наполнителя.

Пример. Были приготовлены два наполнителя, которые имеют композиции, обозначенные в иллюстрирующей приведенную выше процедуру таблице, соответственно, как Ex.I и Ex.II. Оба наполнителя содержат, соответственно, 0,83 и 0,55 частей фенонипа. Затем к четырем отдельным партиям каждого наполнителя добавляют, при перемешивании, ДМФО в количестве, достаточном для получения местной композиции, содержащей соответственно 2,5, 5, 10, и 15% ДМФО. Таким образом были приготовлены все восемь местных композиций. Каждую композицию тестировали на способность ингибировать рост волос, с применением стандартного исследования, на волосистой массе боковой поверхности хомячков, как это приведено в упоминавшихся выше патентах

США. Для целей сравнения проводили тестирование как контрольной композиции, содержащей только наполнитель (I-V и II-V, ниже), так и композиции, содержащей 10% ДФМО в водно-этаноль-

ном наполнителе, приведенном в Пр. I Патента США № 5 096 911 (W-E внизу). Результаты этих исследований представлены ниже в таблице.

Таблица

Композиция	% ингибирования	Композиция	% ингибирования
I-A (15% DFMO)	84,2	II-A (15% DFMO)	89.1
I-B (10% DFMO)	87,6	II-B (10% DFMO)	91.4
I-C (5% DFMO)	84,5	II-C (5% DFMO)	85.5
I-D (2,5% DFMO)	60,0	II-D (2,5% DFMO)	81.4
I-V (0% DFMO)	-	II-V (0% DFMO)	-
W-E (10% DFMO)	68,3	W-E (10% DFMO)	72.6

Как видно из представленных в таблице данных, каждая композиция настоящего изобретения, от I-A до I-D и от II-A до II-D, весьма эффективно ингибировала рост волос млекопитающих. Аналогично, при наложении таких композиций на лицо человека отмечалось ингибирование роста волос на бороде. Примечательно, что, как видно из приведенных данных, настоящие композиции демонстрируют более высокую эффективность в сравнении с водно-этанольной композицией, которая содержит стимулирующие проникновение добавки. Это обстоятельство позволяет предположить, что в настоящей композиции удалось достичь либо улучшенной проникающей способности активного средства в кожу, либо увеличения времени удерживания активного средства на обработанном участке кожи. Более того, композиции настоящего изобретения остаются стабильными в течение длительного периода вре-

мени, а также эстетически приятны.

Местные композиции настоящего изобретения накладываются на кожу млекопитающего, в частности, на лицо человека ежедневно или дважды в день до достижения уровня активного средства в пределах от 10 до 2000 микрограмм на квадратный сантиметр кожи. Очевидно, что наносимая доза может варьировать с целью достижения нужной эффективности при использовании ее для обработки в каждом индивидуальном случае.

Ясно также, что в упомянутом выше перечне ингредиентов может быть проведена замена эквивалентными материалами, без отхождения от тематики и духа настоящего изобретения. Так, например, к коже могут быть доставлены другие, водорастворимые фармакологические средства посредством включения таких средств в количестве от 1 до 20% в описанный ранее наполнитель.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---