



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК

(11) **113515**

(13) **C2**

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 36/61 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 14629	(72) Винахідник(и):	Агостіні Аліда (ІТ), Балці Соня (ІТ)
(22) Дата подання заявки:	10.05.2012	(73) Власник(и):	ДІФАСС ІНТЕРНЕТШІЛ С.Р.Л., Via delle Fonti di Mezzana, 7, I-59100 Prato (PO), Italy (IT)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2017	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	MI2011A000887	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	STARLIFE: "Revive Night Cream", 2009, pages 9, 24, Retrieved from the Internet <URL:ftp:// ftp.starlife.info/doc/Broszura%20kosmetycznych% 20produktow%20STARLIFE%20PL.pdf> [retrieved on 20111130] RHONDA ALLISON: "Grape Seed Parfait Mask", 2005, XP002664791, Retrieved from the Internet <URL:http://www.rhondaallison.com/ Enzymes_and_Masks.html?products=151> [retrieved on 20111130])
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	19.05.2011		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	ІТ		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.02.2014, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2017, Бюл.№ 3		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/058647, 10.05.2012		

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ РЕСВЕРАТРОЛ І ЕФІРНУ ОЛІЮ ГВОЗДИКИ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СВЕРБЕЖУ

(57) Реферат:

Винахід належить до композиції, що містить комбінацію ресвератролу або його похідних і ефірну олію гвоздики (*Eugenia caryophyllata*), для лікування свербіжів.

UA 113515 C2

Суть винаходу

У загальному аспекті даний винахід стосується композиції в формі пластиру або липкого пластиру, що містить комбінацію ресвератролу або його похідних і гвоздичну ефірну олію, для лікування свербіжів.

5 Попередній рівень техніки

Свербіж являє собою неприємне, складне шкірне відчуття, яке викликає рефлекторну реакцію почухування або бажання почухатися. Почухування виникає як захисний рефлекс і приводить до утворення пошкодження шкіри.

10 Свербіж являє собою часте порушення, хоча, як правило, його розглядають як сприятливий симптом, і може здійснювати несприятливі впливи на самопочуття і якість життя пацієнта, і навіть стає інвалідизуючим, коли він є важким (1). Внаслідок того, що протягом тривалого часу його розглядали як підтип болю, не приділялося уваги його нейробіологічним аспектам. Нещодавні дослідження продемонстрували, що свербіж має відмінну від болю патофізіологію і не має паралельного напрямку з порушенням, що викликало його. Він включає серію

15 дерматологічних станів, але також може бути маркером системного порушення. Свербіж класифікували, як зазначено нижче: шкірний, нейропатичний, нейрогенний і психогенний.

Шкірний свербіж викликається запаленням шкіри, нейропатичний свербіж відбувається в результаті пошкодження нервів, і нейрогенний свербіж виникає на рівні центральної нервової системи без ознак захворювання нейронів, як у випадку холестази. На закінчення варто

20 зазначити, що психогенний свербіж зустрічається в станах делірію (2). У будь-якому випадку свербіж являє собою суб'єктивне відчуття, і ще не розроблена повна нозографічна класифікація.

Локалізований свербіж, як правило, зумовлений дерматозом з розрізняваністю, яка добре визначається, і клінічними характеристиками, такими як кропивниця, червоний плоский лишай, короста і педікулез, псоріаз, atopічний або контактний дерматит, себорейний дерматит і простий

25 лишай.

Відносно лікування свербіжів, як правило, рекомендують тримати шкіру в холоді і добре зволоженому стані, оскільки інтенсивність свербіжів збільшується з підвищенням температури і сухості шкіри. Для локалізації свербіжів використовують місцеві продукти на основі капсаїцину, а також в резистентних випадках застосовують TENS і CFS (стимуляцію шкіри електричним

30 полем). Антигістамінні засоби, як правило, є не дуже ефективними, незважаючи на те, що свербіж в основному опосередкований гістаміном, як у випадку кропивниці (4). Фактично недавні дослідження продемонстрували, що гістамін не є основним медіатором свербіжів, отже, ефективність антигістамінних засобів є низькою (5).

35 Ці лікарські засоби здійснюють несприятливі впливи на серце і печінку (з меншою мірою і меншою седативною дією у випадку антигістамінних засобів другого покоління). Таким чином, їх потрібно прописувати з певними запобіжними засобами пацієнтам з печінковою недостатністю або з ризиком розвитку аритмії серця.

Місцеві і системні кортикостероїди не є лікарськими засобами проти свербіжів і є ефективними тільки для часткового полегшення свербіжів, зумовленого запальними змінами

40 шкіри. Ці лікарські засоби також мають серйозні побічні ефекти, в основному асоційовані з їх тривалим застосуванням або різким припиненням лікування: вони можуть викликати пошкодження слизової шлунка, відкладання жиру на обличчі і шиї, виснаження м'язів, остеопороз, гіперглікемію, зменшення стійкості до інфекції, збільшення часу загоєння ран і т. д.

45 Пероральний доксерін, трициклічний антидепресант, являє собою ефективний протисвербіжний засіб, але його потрібно прописувати з великою обережністю особливо пацієнтам з серцево-судинним захворюванням і захворюванням печінки спочатку в низьких дозах і не треба різко припиняти лікування, або потрібно прописувати спільно з іншими антидепресантами, антибіотиками або протигрибковими засобами. Також використовують інші

50 антидепресанти, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), і протиепілептичні засоби, такі як габапентин (4). У цих випадках несприятливі впливи являють собою головний біль, нудоту, вертиго, сонливість, роздратованість, тремор і т. д.

У цьому випадку не дивно, що лікування свербіжів потрібно розглядати як "неопрацьоване", а вибір терапевтичних способів все ще обмеженим.

55 Таким чином, існує гостра потреба в лікуванні свербіжів, який є мінімально інвазивним, позбавленим несприятливих впливів, чудово переносимим якомога більшим числом людей і в той же час ефективним і діючим протягом короткого періоду часу, де з точки зору дискомфорту, що викликається таким симптомом як свербіж, ці останні характеристики є основними для забезпечення додержання схеми лікування пацієнтами.

Зокрема терапевтичні способи з такими характеристиками є необхідними у всіх випадках локалізованого короточасного свербіжжю, стану, при якому агресивні види лікування спричиняють побічні ефекти, і протипоказання є не дуже сприятливими з високим відношенням ризик/користь.

5 У патенті Китаю CN101829130 описана протисвербіжна композиція, що складається з комбінації ресвератролу, гліциризину або гліциретинової кислоти і артемізініну, що одержується з *Artemisia annua* ("ginghaosu").

У патенті Франції FR 2873025 описаний пластр на основі ресвератролу.

10 У патентній заявці Китаю CN 10189130 описані місцеві складки ресвератролу для лікування захворювань шкіри.

Однак до цього часу не описана комбінація ресвератролу з евгенолом або екстрактами, які його містять.

Опис винаходу

15 У цей час несподівано виявлено, що комбінація ресвератролу або його похідних і ефірної олії гвоздики (*Eugenia caryophyllata*, гвоздична олія) здійснює інтенсивну, швидку, тривалу протисвербіжну дію. Таким чином, даний винахід стосується композицій для лікування свербіжжю, які містять як активний інгредієнт комбінацію ресвератролу або його похідного і ефірну олію *Eugenia caryophyllata* (ефірну олію гвоздики, гвоздичну олію).

20 У переважному аспекті композиції за винаходом містять активні інгредієнти в наданих нижче процентних діапазонах по масі/об'єму:

а) ресвератрол або його похідне: від 0,01 % до 10 %,

б) ефірна олія *Eugenia caryophyllata*: від 0,02 % до 2 %.

У більш переважному аспекті композиції за винаходом містять активні інгредієнти в наданих нижче процентних діапазонах по масі/об'єму:

25 а) ресвератрол або його похідне: від 0,05 % до 1 %,

б) ефірна олія *Eugenia caryophyllata*: від 0,01 % до 0,2 %.

30 У рамках даного опису і подальшої формули винаходу термін ресвератрол, також відомий як 3,4',5'-тригідроксистильбен і 3,4',5'-стильбентриол, які обидва означають так званий ресвератрол (назва по ІЮПАК: 5-[(E)-2-(4-гідроксифеніл)етеніл]бензол-1,3-діол або 3,5,4'-тригідроксистильбен, номер CAS 501-36-0) і стереоізомерні форми транс-ресвератролу, цис-ресвератролу або 3,4',5'-стильбентриол, 3,4',5'-тригідроксистильбен, 3,5,4'-тригідроксистильбен, складні ефіри, глікозиди і 3'-оксиресвератрол.

35 Ресвератрол являє собою поліфенольний флавоноїд зі стабільною структурою, що міститься в рослинах, таких як Vitaceae, шовковиця, в червоному вині, сосні, евкаліпті, Polygonaceae, Liliaceae і зернобобових, арахісі і ревені. Ресвератрол також можна екстрагувати з *Polygonum cuspidatum*, рослини, що використовується в традиційній східній медицині для лікування дерматиту, атеросклерозу, гіперліпідемії і запальних порушень. Властивості ресвератролу, які представляють інтерес для цілей винаходу включають його протизапальний ефект: він інгібує активність циклооксигенази *in vivo*, зменшує хімічно індукований набряк, індуковане ліпополісахаридом і остеоартритом запалення дихальних шляхів і сприяє запобіганню відторгнення трансплантата (6). При внутрішньовенному введенні ресвератрол зменшує індуковане ішемією (6) запалення. Інший ефект ресвератролу, що спостерігається *in vivo*, являє собою його анальгетичний ефект (7-9). Згідно з даними літератури ресвератрол має антиноцицептивну дію з механізмами дії, які виявлені тільки частково, включаючи

45 нейтропротекцію, інгібування оксигеназного циклу і відкривання кальцій-залежних і потенціалозалежних калієвих каналів.

Ефірна олія *Eugenia caryophyllata* (ефірна олія гвоздики, гвоздична олія) характеризується антиоксидантними, протимікробними, протизапальними і анальгетичними властивостями (10). Її протизапальну активність продемонстрували як запобігання припухлості і почервонінню, що викликається карагенанами, речовинами, які сприяють запаленню на доклінічних моделях (11).

50 У додатковому аспекті винаходу композиції, що розглядаються, можуть містити інші активні інгредієнти з комплементарною дією або у будь-якому випадку придатних для поліпшення протисвербіжної дії. Приклади таких додаткових інгредієнтів являють собою полідоканол і ментиллактат (ментол).

55 Композиції за винаходом формулюють в загальноприйнято використовуваних формах для місцевого введення: переважно в формі пластрів і липких пластрів, а також в формі складів, таких як крем, крем-гель, гель, спрей або порошок, залежно від природи різних використовуваних інгредієнтів, застосовуваних технік і способів одержання, відомих фахівцеві.

У додатковому переважному аспекті композиції за винаходом формулюють в формі пластирів, що в основному складаються з гідрокоолідів з високим вмістом води, полівінілового спирту і альгінату натрію.

Композиції за даним винаходом можна одержувати загальноприйнятими способами, добре відомими в фармацевтичній і косметичній галузях.

Додаткові ознаки і переваги винаходу стануть зрозуміліші з опису деяких необмежувальних прикладів композицій за винаходом, який наведений нижче.

Приклад 1

Композицію одержували в формі пластирів, що містять як активні інгредієнти 0,02 % мас./об. ресвератролу і 0,1 % мас./об. ефірної олії *Eugenia caryophyllata*.

Внаслідок їх конкретної молекулярної структури ця матриця може містити велику кількість води, яка при випаровуванні під час нанесення охолоджує оброблювану ділянку тіла і сприяє тому, що активні інгредієнти проникають в шкіру за допомогою осмосу. Таким чином, швидко виділяються речовини, тим самим забезпечуючи лікування, для яких необхідна швидка дія.

Пластир одержують, як зазначено нижче.

Воду, консерванти, карбоксиметилцелюлозу натрію і полівініловий спирт в кількостях, вказаних в протоколі серії, вміщують в змішувач з нержавіючої сталі. Суміш нагрівають при перемішуванні середовища. Після охолодження додають функціональні речовини при постійному помішуванні. Потім додають альгінат натрію і перемішують суміш до завершення гелеутворення.

Одержуваний напівтвердий гель розподіляють між шаром PET і шаром NWF (нетканого матеріалу) після налаштування всіх параметрів машини (маси розподілюваного і швидкості розподілу).

На виході розподільної машини напівоброблений продукт нарізають на листки відповідного розміру (як вказано в протоколі серії) і збирають в пластикові коробки.

Листи перфорують для одержання пластирів необхідної форми і розміру.

Приклад 2

Згідно зі способом, описаним в прикладі 1, одержували композицію в формі пластирів, що містять як активні інгредієнти 0,04 % мас./об. ресвератролу, 0,1 % мас./об. ефірної олії *Eugenia caryophyllata*, 3 % мас./об. полідоканолу і 1 % мас./об. метиллактату.

Приклад 3

Одержували композицію в формі крему або гелю. Активні інгредієнти, такі як 0,02 % мас./об. ресвератролу і 0,1 % мас./об. ефірної олії *Eugenia caryophyllata*, змішували до одержання єдиного гомогенного розчину.

Потім їх додавали до водного розчину при температурі 70/80 °C. У цей момент додавали суміш, що в основному складається з ексципієнтів і рослинного або тваринного жиру, при 65/75 °C з одержанням кінцевого крему або гелю. Потім крем або гель змішували з одержанням гомогенної кінцевої пасти, готової до упакування.

Приклад 4

Згідно зі способом, описаним в прикладі 1, одержували композицію в формі пластирів, що містять як активні інгредієнти 0,1 % мас./об. ресвератролу, 0,1 % мас./об. ефірної олії *Eugenia caryophyllata*, 3 % мас./об. полідоканолу і 1 % мас./об. метиллактату.

Приклад 5

Згідно зі способом, описаним в прикладі 1, одержували композицію в формі пластирів, що містять як активні інгредієнти 0,1 % мас./об. ресвератролу і 0,1 % мас./об. ефірної олії *Eugenia caryophyllata*.

Приклад 6

Згідно зі способом, описаним в прикладі 1, одержували композицію в формі пластирів, що містять як активні інгредієнти 0,5 % мас./об. ресвератролу, 0,1 % мас./об. ефірної олії *Eugenia caryophyllata*, 3 % мас./об. полідоканолу і 1 % мас./об. метиллактату.

Приклад 7

Згідно зі способом, описаним в прикладі 1, одержували композицію в формі пластирів, що містять як активні інгредієнти 0,5 % мас./об. ресвератролу і 0,1 % мас./об. ефірної олії *Eugenia caryophyllata*.

Фармакологічний розділ

Дерматологічний пластир, описаний в прикладі 1, з дуже низькими дозами активних інгредієнтів тестували на пацієнтах із запаленим себорейним кератозом, що підлягає лікуванню кюретажем.

Метою було вимірювання антиноцицептивної дії пластиру, і визначення того, чи робить його застосування зайвою місцевою анестезією, яку, як правило, необхідно проводити для великих поверхонь.

Абсолютно несподіваним відкриттям після використання пластиру був літичний ефект відносно свербіжів тільки через 10 хвилин після нанесення, який зберігався протягом щонайменше 24 годин, як видно з результатів, наведених нижче під заголовком клінічне випробування.

Цей результат є навіть більш несподіваним з точки зору невеликого часу, необхідного для прояву ефекту (10 хвилин), низької концентрації активних інгредієнтів і їх низької ефективності відносно анальгезії (болю) і запалення.

Фактично антиноцицептивну і протизапальну дію частково можна пояснити літичними властивостями пластиру відносно свербіжів, однак, ці ефекти були помірними і нетривалими, і в будь-якому випадку в цей час доведені різні нервові шляхи для болю і свербіжів, і, таким чином, різна патофізіологія і різне лікування.

На закінчення варто зазначити, що протизапальні засоби і протигістамінні засоби викликають високу міру невдоволення як лікарські засоби для свербіжів.

На основі клінічного випробування не реєстрували несприятливих впливів і/або небажаних ефектів, що демонструють високу переносимість продукту, зумовлену його безпекою при використанні. Цей фактор поєднується з перевагами продукту, що виділяє його серед всіх інших існуючих в цей час місцевих і/або системних лікарських засобів, які не позбавлені побічних ефектів і небажаних ефектів.

Клінічне випробування

Свербіж, що викликається запаленим себорейним кератозом

Дерматологічний пластр, описаний в прикладі 1, розміром 5 см×6 см наносили приблизно на 20 хвилин пацієнту із запаленим себорейним кератозом.

Спостерігали часткову протизапальну дію, що демонструється зменшенням розташованого по периферії патологічного осередку ефекту "білого кільця" і помірною анестезуючою дією, тим не менш детектованою, яка не була достатньою, щоб відповідати очікуванням пацієнтів, або робити зайвою місцевою анестезією.

Абсолютно несподіваним відкриттям після використання пластиру був його літичний ефект відносно свербіжів: пацієнт спонтанно заявляв, що свербіж повністю проходив відразу через 10 хвилин після нанесення. Саме неприємний свербіж змушує пацієнтів із запаленим себорейним кератозом просити своїх лікарів про проведення кюретажу (вишкрібання).

Свербіж, що викликається простим лишаєм

Дерматологічний пластр, описаний в прикладі 1, розміром 5 см×6 см тестували на двох пацієнтах з простим лишаєм. Пластр наносили на пошкодження і залишали до моменту, поки він спонтанно не відставав внаслідок висихання (максимальна тривалість обробки: 30 хвилин). Лікування проводили 3 рази з інтервалами тривалістю 24 години.

Обидва пацієнти повідомляли про літичний ефект пластиру відносно відчуття свербіжів приблизно через 10 хвилин після його нанесення; крім того, цей ефект продовжувався протягом щонайменше 24 годин, тобто до моменту поки не наносили наступний пластр.

Коли пацієнтів оглядали на третю добу, спостерігали часткове зменшення запального інфільтрату, який, як правило, супроводжує клінічні синдроми, що розглядаються.

У всіх випадках, що розглядаються, спостерігали прекрасну переносимість продукту і не повідомляли про несприятливі впливи або який-небудь дискомфорт.

Посилання:

- 1) E. Weisshaar and F. Dalgard,- Epidemiology of Itch: Adding to the Burden of Skin Morbidity, *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 339-350.
- 2) Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, SchmelWz M.- Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2003 Nov;139(11):1455-8.
- 3) Yvette A. Tivoli, Do; Brichard M. Rubenstein MD, - Pruritus: An Updated Look at an Old Problem, *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009 Jul;2(7): 30-6.
- 4) Greaves Malcolm W. Recent Advances in Pathophysiology and Current Management of Itch. Review Article. *Annals Academy of Medicine Singapore* 2007;36:788-92.
- 5) Rukwied R et al. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. - *Br J Dermatol* 2000; 142: 1114-1120.
- 6) Baur JA and Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews. Drug Discovery*. Volume 5. June 2006.
- 7) Gentilli, M. et al. Resveratrol decreases hyperalgesia induced by carrageenan in the rat hind paw. *Life Sci*. 68, 1317-1321 (2001).
- 8) Torres-Lopez, J.E. et al. Comparison of the antinociceptive effect of celecoxib, diclofenac and resveratrol in the formalin test. *Life Sci*. 70, 1669-1676 (2002).
- 9) Granados-Soto, V., Arguelles, C.F. & Ortiz, M.I. The peripheral antinociceptive effect of resveratrol is associated with activation of potassium channels. *Neuropharmacology* 43, 917-923 (2002).
- 10) Chaieb K et al. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae); a short review. *Phytother Res*. 2007 Jun;21(6):501-6.
- 11) Amorim AC et al. Antinociceptive and hypothermic evaluation of the leaf essential oil and isolated terpenoids from *Eugenia uniflora* L. (Brazilian Pitanga). *Phytomedicine* 16 (2009) 923-928.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

- 5 1. Композиція, що містить:
 - а) ресвератрол або його похідне,
 - б) ефірну олію *Eugenia caryophyllata* для застосування при лікуванні свербіж.
2. Композиція за п. 1, яка містить активні інгредієнти в нижченаведених процентах маса/об'єм:
 - а) ресвератрол або його похідне: від 0,01 до 10 %,
 - 10 б) ефірна олія *Eugenia caryophyllata*: від 0,02 до 2 %.

3. Композиція за п. 2, яка містить активні інгредієнти в нижченаведених процентах маса/об'єм:
а) ресвератрол або його похідне: від 0,05 до 1 %,
б) ефірна олія *Eugenia caryophyllata*: від 0,01 до 0,2 %.
4. Композиція за вищезгаданими пунктами в формі пластиру, крему, крем-гелю, гелю, спрею або порошку.
5. Композиція за п. 4 в формі пластиру.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601