



(51) МПК

A61K 8/14 (2006.01)*A61K 8/97* (2006.01)*A61K 8/67* (2006.01)*A61K 8/92* (2006.01)*A61Q 19/06* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013117075/15, 16.04.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.04.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.04.2013

(45) Опубликовано: 27.07.2014 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2010178329 A1, 15.07.2010.
Липосомы, найдено в Интернет на сайте:
<http://prostonauka.com/nano/nanotehnologii-v-biologii-i-medicine/nanomaterialy/nanochasticy/liposomy>, 28.02.2010. EP 1811953 B1, 16.12.2009.
EP 450669 B1, 09.10.1991. RU 2478365 C1, 10.04.2013

Адрес для переписки:

125502, Москва, ул. Лавочкина, 50-1-24, Цетович Н.Л.

(72) Автор(ы):

Корнеева Римма Валерьевна (RU),
Казанский Александр Львович (RU),
Павлова Валерия Геннадьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Открытое акционерное общество "Фаберлик"
(RU)

(54) АНТИЦЕЛЛЮЛИТНОЕ ЛИПОСОМАЛЬНОЕ СРЕДСТВО

(57) Реферат:

Изобретение относится к косметической промышленности и представляет собой антицеллюлитное липосомальное средство, содержащее заключенные в липосомы из лецитина водорастворимые экстракты Скумпии (*Vixus sinica*) и Аниса (*Pimpinella anisum*), заключенные во внутреннюю фазу липосом, и

маслорастворимый экстракт Розового перца (*Schinus terebinthifolius*), заключенный во внешнюю оболочку липосом. Изобретение обеспечивает естественный и индуцированный липолиз и ингибирование процесса липогенеза после приемы пищи. 3 з.п. ф-лы, 3 пр., 1 табл., 2 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 8/14 (2006.01)*A61K 8/97* (2006.01)*A61K 8/67* (2006.01)*A61K 8/92* (2006.01)*A61Q 19/06* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013117075/15, 16.04.2013**(24) Effective date for property rights:
16.04.2013

Priority:

(22) Date of filing: **16.04.2013**(45) Date of publication: **27.07.2014** Bull. № 21

Mail address:

**125502, Moskva, ul. Lavochkina, 50-1-24, Tsetovich
N.L.**

(72) Inventor(s):

**Korneeva Rimma Valer'evna (RU),
Kazanskij Aleksandr L'vovich (RU),
Pavlova Valerija Gennad'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Otkrytoe aktsionernoe obshchestvo "Faberlik"
(RU)**(54) **ANTI-CELLULITE LIPOSOMAL AGENT**

(57) Abstract:

FIELD: cosmetology.

SUBSTANCE: invention is anti-cellulite liposomal agent comprising enclosed in liposomes of lecithin water-soluble extracts of southern sumac (*Buxus sinica*) and anise (*Pimpinella anisum*), enclosed in the inner phase of liposomes, and oil-soluble extract of pinkpepper (*Schinus terebinthifolius*) enclosed in an outer casing of liposomes.

EFFECT: natural and induced lipolysis and inhibition of lipogenesis process after meal.

4 cl, 3 ex, 1 tbl, 2 dwg

Изобретение относится к фармакологии и косметологии, а именно к средствам для ухода за кожей, и преимущественно направлено на устранение отеков, повышение тонуса и эластичности кожи, нормализацию липидного обмена, а в основном, для профилактики возникновения и устранения целлюлита.

5 Несмотря на большое количество различных средств для борьбы с целлюлитом, причины возникновения его остаются неизученными. Важное место в патогенезе целлюлита отводят наследственности, малоподвижности, обменным и гормональным нарушениям.

10 Целлюлит - это локальное увеличение жировых клеток (адипоцитов) и нарушение микроциркуляции в жировой ткани. Адипоциты перестают выделять продукты своей жизнедеятельности, зато с удвоенной силой накапливают жиры (липиды).

Трансформация жиров и их введение в систему кровообращения происходит благодаря адипоцитам. Для нормальной кожи характерно наличие адипоцитов маленького размера. Патологический процесс при целлюлите заключается в застое 15 лимфатической и межклеточной жидкости, что ведет к увеличению ее вязкости и в конечном итоге перерождению в фиброзную ткань - образованию так называемых узелков, которые хорошо прощупываются на коже при крайней степени целлюлита («апельсиновая корка»). Причиной этих изменений является нарушение функции адипоцитов, в которых накапливаются липиды.

20 В подкожной жировой клетчатке адипоциты располагаются в толще эластичных и соединительнотканых волокон. При различных патологиях, в том числе нарушениях питания, адипоцитов может становиться больше, чем нужно, они увеличиваются в размере. Все это ведет к сдавливанию кровеносных и лимфатических сосудов, что нарушает естественный ток жидкости - к тканям хуже поступают питательные вещества 25 и кислород, из тканей не выводятся токсины. Межклеточная жидкость застаивается.

В настоящее время разработано немало методов борьбы с целлюлитом, действие которых направлено как на поддержание нормального состояния кожи, так и на то, чтобы не дать целлюлиту развиваться дальше. Основными принципами борьбы с целлюлитом являются улучшение кровообращения в подкожно-жировой клетчатке и 30 устранение вредных факторов. Для этого используются различные косметические средства как в домашних условиях, так и в косметических салонах, где специалистам приходят на помощь специальные аппараты.

Известно, что многие косметические средства становятся более эффективными при использовании их в липосомальной форме.

35 Липосомы представляют собой микроскопические замкнутые везикулы, имеющие внутреннюю фазу, окруженную одним или несколькими липидными бислоями, и способные удерживать водорастворимый материал во внутренней фазе, а маслорастворимый материал - в фосфолипидном бислое. При заключении активного вещества в липосому и доставке его в ткани-мишени важными задачами являются 40 высокоэффективный захват активного соединения в липосому и обеспечение устойчивого удержания активного соединения липосомой. Липосомы могут быть выполнены из фосфолипида, в частности из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, фосфатидилглицерина, фосфатидовой кислоты, сфингофосфолипида, фосфолипидов яиц или соевых бобов или их смесей.

45 В целом, считается, что липосома представляет собой частицу с преимущественным размером от нескольких десятков нанометров вплоть до десятых долей микрон, внутри оболочки которой, состоящей из фосфолипида, располагаются молекулы другого вещества (веществ). Оболочка липосом является "полупроницаемой" для молекул воды

и ионов.

Для липосом характерна способность включать в себя и удерживать вещества различной природы. Круг веществ, включаемых в липосомы, достаточно широк - от неорганических ионов и низкомолекулярных органических соединений до крупных белков и нуклеиновых кислот.

Липосомы взаимодействуют с клетками как обычные частицы, подчиняющиеся законам диффузии частиц. В частности, они контактируют с клетками с высокой степенью адгезии. Известно, что липосомы хорошо проникают через наружные мембраны клеток, а также легко связываются с мембранными структурами вплоть до встраивания в их структуры.

Липосомы обладают рядом преимуществ: способны укреплять барьерную функцию кожи, обладают структурным сходством с биологическими мембранами в организме, способны заключать в себя как водо- так и маслорастворимые компоненты, обладают высокой биодоступностью и т.п.

Липосомы легко вступают во взаимодействие с оболочками живых клеток и обеспечивают быстрое устранение дефицита фосфолипидов.

Липосомы обеспечивают пролонгированное высвобождение заключенного в носителе вещества.

Способность липосомальных частиц деформировать структуру в процессе преодоления микрокапилляров рогового и блестящего слоев эпидермиса является еще одной особенностью липосом.

При помощи заключения в липосомы удается не только доставить биологически активные вещества на требуемую глубину кожи, точно к цели, но во многих случаях существенно снизить их необходимую концентрацию, что позволяет сократить риск возникновения аллергических и сенсибилизирующих реакций.

Способы формирования липосом разнообразны и могут быть разделены на три основные группы:

- тонкопленочные методы;
- методы, основанные на применении растворителей;
- ультразвуковой метод;
- методы с применением высокого давления.

Косметическая индустрия сегодня предлагает многочисленные антицеллюлитные препараты в самых разнообразных формах: гели, лосьоны, скрабы, кремы, ароматические масла и т.д. Они просты, удобны в применении и гигиеничны. На ранних стадиях такие средства могут приостановить процесс распространения целлюлита.

Скрабы и пилинги удаляют отмершие клетки, способствуют насыщению тканей кислородом, в результате чего повышается тонус.

Антицеллюлитные кремы обеспечивают отвод жидкости из жировых тканей через лимфосистему, повышают тонус кожи.

Известна косметическая композиция для борьбы с целлюлитом, в состав которой входят активные ингредиенты из группы, состоящей из коллагена, эзуросамина, эластина, аминокислот, пептидов, мукополисахаридов, или из группы, состоящей из витаминов, гормонов, антибиотиков (RU 2126243).

Недостатком данного средства является то, что активные ингредиенты из числа указанных, кроме гормонов, сколько-нибудь заметного антицеллюлитного воздействия на проблемные места не оказывают; применение гормонов, как правило, нежелательно или даже недопустимо в косметических препаратах из-за вредных побочных явлений.

Известна косметическая композиция, обладающая противцеллюлитными свойствами,

которая включает растительные ингредиенты, в том числе эфирное масло розмарина (US 4795638).

Известная композиция оказывает в основном только сосудодвигательное, тонизирующее воздействие; использование ее весьма сложно, так как сопряжено с необходимостью термоукутываний, которые производятся в основном в специальных косметических кабинетах.

Известно косметическое средство, обладающее антицеллюлитным воздействием, включающее эфирные масла грейпфрута и розмарина, а также ряд других растительных компонентов (патент DE 19718848).

Недостатком его является то, что оно обеспечивает стимуляции крово- и лимфотока, в основном, в месте его нанесения, а также в некоторой весьма малой степени стимулирует процесс липолиза и распад жиров.

Кроме того, практически все производители антицеллюлитных средств рекомендуют сочетать нанесение крема с другими процедурами, чтобы усилить его действие. Крем лучше всего втирать в кожу после физических нагрузок или активного самомассажа, пилинга, принятия душа.

Технической задачей настоящего изобретения является создание антицеллюлитного средства, эффективно «работающего» при любых обстоятельствах: в состоянии покоя, при физических нагрузках и стрессе, после приема пищи, а также способствующего замедлению образования адипоцитов (жировых клеток). Это ведет к значительному уменьшению отложения жира в жировой ткани, улучшению внешнего вида и свойств кожи, ликвидации «апельсиновой корки».

Для решения этой задачи предложено антицеллюлитное липосомальное средство, характеризующееся тем, что содержит заключенные в липосомах из лецитина водорастворимые экстракты Скумпии (*Buxus sinica*) и Аниса (*Pimpinella anisum*) и маслорастворимый экстракт Розового перца (*Schinus terebinthifolius*), при этом водорастворимые экстракты Скумпии (*Buxus sinica*) и Аниса (*Pimpinella anisum*) заключены во внутреннюю фазу липосом, а маслорастворимый экстракт Розового перца (*Schinus terebinthifolius*) заключен в оболочку липосом.

Предпочтительно, что содержание лецитина в средстве составляет от 5 до 25 вес.%.

Предпочтительно, что в качестве лецитина используют соевый лецитин.

Предпочтительно, что в средстве содержание маслорастворимого экстракта Розового перца составляет от 0,1 до 1 вес.%, содержание водорастворимого экстракта Скумпии составляет от 1 до 10 вес.%, а содержание водорастворимого экстракта Аниса - от 1 до 10 вес.%.

В необходимых случаях, согласно рецептуре и практике применения косметических средств, предлагаемое липосомальное средство может содержать и необходимые косметические добавки, такие как антиоксидант и консервант, при следующем содержании компонентов, вес.%:

40	Лецитин	от 5 до 25
	Экстракт Розового перца	от 0,1 до 1
	Экстракт Скумпии	от 1 до 10
	Экстракт Аниса	от 1 до 10
	Антиоксидант	от 0,01 до 3
45	Консервант	от 0,5 до 2
	Вода	остальное

При этом предпочтительно использовать в качестве антиоксиданта бутилгидрокситолуол и/или токоферолы, а в качестве консерванта - парабены, и/или

диазолидинил мочевины, и/или имидазолидинил мочевины, обычно используемые в косметических средствах.

Предложенное антицеллюлитное липосомальное средство позволяет:

За счет водорастворимых экстрактов скумпии и аниса:

- 5 - осуществить естественный липолиз (процесс расщепления жиров на составляющие их жирные кислоты под действием фермента - липазы) за счет активизации расщепления триглицеридов в состоянии покоя;
- осуществить индуцированный липолиз, т.е. ускорить расщепление жиров при физических нагрузках и стрессе;
- 10 - ингибировать процесс липогенеза, т.е. осуществить ингибирование образования триглицеридов после приема пищи;

За счет маслорастворимого экстракта Розового перца происходит ингибирование образования крупных адипоцитов и накопление жира, поскольку экстракт снижает синтез белка Перилипина, который защищает жировые клетки от действия фермента

15 липазы.

Совместное действие экстрактов позволяет осуществить адипогенез, т.е. замедлить образование адипоцитов.

Как показали исследования авторов, наиболее эффективно совместное действие экстрактов проявляется при заключении их в липосомальную форму: водорастворимые

20 экстракты скумпии и аниса заключены во внутреннюю полость липосом, а маслорастворимый экстракт розового перца включен в оболочку липосом. Это позволяет доставить биологически активные вещества на требуемую глубину кожи.

Растительные экстракты могут быть получены традиционными методами экстракции, такими как водно-спиртовая и масляная экстракция («Химия и технология

25 фитопрепаратов» С.А. Минина и И.Е. Каухова. Учебное пособие для вузов. Москва 2004 г), но предпочтительно получать экстракты скумпии и аниса методом криоэкстракции ((Генералов М.Б. Основные процессы криохимической нанотехнологии: Теория и методы расчета: Учебное пособие для вузов. - Санкт-Петербург: ЦОП

30 "Профессия", 2010. - 349 с.), а экстракт розового перца - из семян *Schinus terebinthifolius* с использованием сверхкритической CO₂ экстракции. (<http://www.extract.ru/index.php?id=94>).

Для получения предложенного антицеллюлитного липосомального средства сначала готовят предэмульсию.

Смесь 1)

35 Смешивают между собой рассчитанные количества воды (t=30-45°C), экстракта скумпии (в концентрации 1,0-10,0 вес.%), экстракта аниса (в концентрации 1,0-10,0 вес.% и лецитин (в концентрации 5,0-25,0 вес.%) и продолжают перемешивание до образования однородной массы.

Смесь 2)

40 Так же между собой при нагревании до 45°C смешивают экстракт розового перца (в концентрации 0,1-1,0 вес.%) и антиоксидант (в концентрации 0,01-3 вес.%) и продолжают перемешивание до образования однородной жидкости.

После этого в смесь 1) добавляют смесь 2) и консервант (в концентрации 0,5-2,0 вес.%) и интенсивно перемешивают на ультразвуковой установке (скорость до 15000 об/мин).

45 Предэмульсия готова.

Затем готовят липосомы.

Полученную предэмульсию гомогенизируют на гомогенизаторе высокого давления (2 цикла) при рабочем давлении 250-600 бар.

В качестве антиоксиданта могут быть использованы бутилгидрокситолуол, токоферолы, а также их смеси. В качестве консерванта могут использоваться различные парабены, diazolidинил мочевины, имидазолидинил мочевины, а также их смеси.

Следующие примеры иллюстрируют получение различных вариантов косметического средства с описанием способа их получения, не ограничивая изобретения по существу.

Пример 1. Антицеллюлитное липосомальное средство.

В воду (до 100 кг) температурой 30°C добавляют 6 кг экстракта скумпии, 6 мг экстракта аниса, 16 кг лецитина и перемешивают все до образования однородной массы. Далее берут 0,6 кг экстракта розового перца, добавляют к нему 0,06 кг антиоксиданта бутилгидрокситолуола, нагревают при перемешивании до 45°C и продолжают перемешивать до полного растворения бутилгидрокситолуола. После этого 1 кг консерванта Гермабен и смесь бутилгидрокситолуола с экстрактом розового перца добавляют к смеси воды, лецитина, экстрактов скумпии и аниса. Далее с помощью скоростной мешалки Ultra Turrax в течение 10 мин со скоростью 1500 об/мин проводят интенсивное перемешивание полученной массы. После этого полученную смесь прогоняют через гомогенизатор высокого давления. Проводят 2 цикла прогона, рабочее давление при этом составляет 600 атм.

Полученное средство представляет собой стабильные во времени липосомы с высокой эффективностью включения в них активных веществ. Стабильность липосом подтверждается тестом на ускоренное старение и исследованием их при помощи микроскопа. Со временем также не происходит изменения внешнего вида липосомального средства (расслоение, неоднородность и т.д.). Полученное средство обладает антицеллюлитными свойствами, репаративным действием, устраняет отеки, повышает тонус и эластичность кожи, нормализует липидный обмен.

Пример 2. Антицеллюлитное липосомальное средство.

В воду (до 100 кг) температурой 30°C добавляют 6 кг экстракта скумпии, 6 мг экстракта аниса, 2 кг лецитина и перемешивают все до образования однородной массы. Далее берут 0,6 кг экстракта розового перца, добавляют к нему 0,06 кг антиоксиданта бутилгидрокситолуола, нагревают при перемешивании до 45°C и продолжают перемешивать до полного растворения бутилгидрокситолуола. После этого 1 кг консерванта Гермабен и смесь бутилгидрокситолуола с экстрактом розового перца добавляют к смеси воды, лецитина, экстрактов скумпии и аниса. Далее с помощью скоростной мешалки Ultra Turrax в течение 10 мин со скоростью 1500 об/мин проводят интенсивное перемешивание полученной массы. После этого полученную смесь прогоняют через гомогенизатор высокого давления. Проводят 2 цикла прогона, рабочее давление при этом составляет 600 атм.

Полученное средство представляет собой не стабильные во времени липосомы, которые не прошли тест на ускоренное старение, и со временем липосомальное средство расслоилось, стало не однородным.

Пример 3. Антицеллюлитное липосомальное средство.

В воду (до 100 кг) температурой 30°C добавляют 6 кг экстракта скумпии, 6 мг экстракта аниса, 30 кг лецитина и перемешивают все до образования однородной массы. Далее берут 0,6 кг экстракта розового перца, добавляют к нему 0,06 кг антиоксиданта бутилгидрокситолуола, нагревают при перемешивании до 45°C и продолжают перемешивать до полного растворения бутилгидрокситолуола. После этого 1 кг консерванта Гермабен и смесь бутилгидрокситолуола с экстрактом розового перца добавляют к смеси воды, лецитина, экстрактов скумпии и аниса. Далее с помощью скоростной мешалки Ultra Turrax в течение 10 мин со скоростью 1500 об/мин проводят

интенсивное перемешивание полученной массы. После этого полученную смесь прогоняют через гомогенизатор высокого давления. Проводят 2 цикла прогона, рабочее давление при этом составляет 600 атм.

Полученное средство представляет собой антицеллюлитные липосомы, стабильные во времени (прошли тест на ускоренное старение и не изменили внешний вид с течением времени), но исследования на микроскопе показали, что в результате получились липосомы, имеющие множество слоев (практически полное отсутствие внутреннего пространства) и в связи с этим обладающие очень маленькой эффективностью включения во внутреннюю фазу водорастворимых активов. Таким образом не будет достигнут эффект усиления действия водорастворимых активных веществ за счет транспорта их к более глубоким слоям кожи, тем самым теряется эффективное антицеллюлитное действие данной формулы.

Сравнительные клинические исследования были проведены на 18 добровольцах-женщинах в возрасте от 18 до 50 лет. У всех женщин были выражены признаки целлита с преимущественным поражением бедер, ягодичных областей и живота.

Женщины наносили крем на области поражений с последующим втиранием в течение 3 минут - 2 раза в день, 28 дней подряд.

На 0 и 29 день исследования визуально и пальпаторно оценивали выраженность целлюлита, эластичность и подтянутость кожи, а также производили замер объема бедер и талии добровольцев. Результаты исследований представлены в виде таблицы и диаграмм 1 и 2.

Наименования симптомов	Кол-во испытуемых (из 18), у которых зафиксировано ярко выраженное улучшение на 29 день исследования
Сокращение объема талии	15
Сокращение объема бедер	16
Выраженность целлюлита	18
Эластичность кожи	17
Подтянутость кожи	18

Формула изобретения

1. Антицеллюлитное липосомальное средство, характеризующееся тем, что содержит заключенные в липосомах из лецитина водорастворимые экстракт Скумпии (*Buxus sinica*) и Аниса (*Pimpinella anisum*) и маслорастворимый экстракт Розового перца (*Schinus terebinthifolius*), при этом водорастворимые экстракты Скумпии (*Buxus sinica*) и Аниса (*Pimpinella anisum*) заключены во внутреннюю фазу липосом, а маслорастворимый экстракт Розового перца (*Schinus terebinthifolius*) заключен в оболочку липосом.

2. Антицеллюлитное липосомальное средство по п.1, отличающееся тем, что содержание лецитина в нем составляет от 5 до 25 вес. %.

3. Антицеллюлитное липосомальное средство по п.2, отличающееся тем, что в качестве лецитина используют соевый лецитин.

4. Антицеллюлитное липосомальное средство по п.1, отличающееся тем, что в нем содержание маслорастворимого экстракта Розового перца составляет от 0,1 до 1 вес. %, содержание водорастворимого экстракта Скумпии составляет от 1 до 10 вес. %, а содержание водорастворимого экстракта Аниса - от 1 до 10 вес. %.

Диаграмма 1.

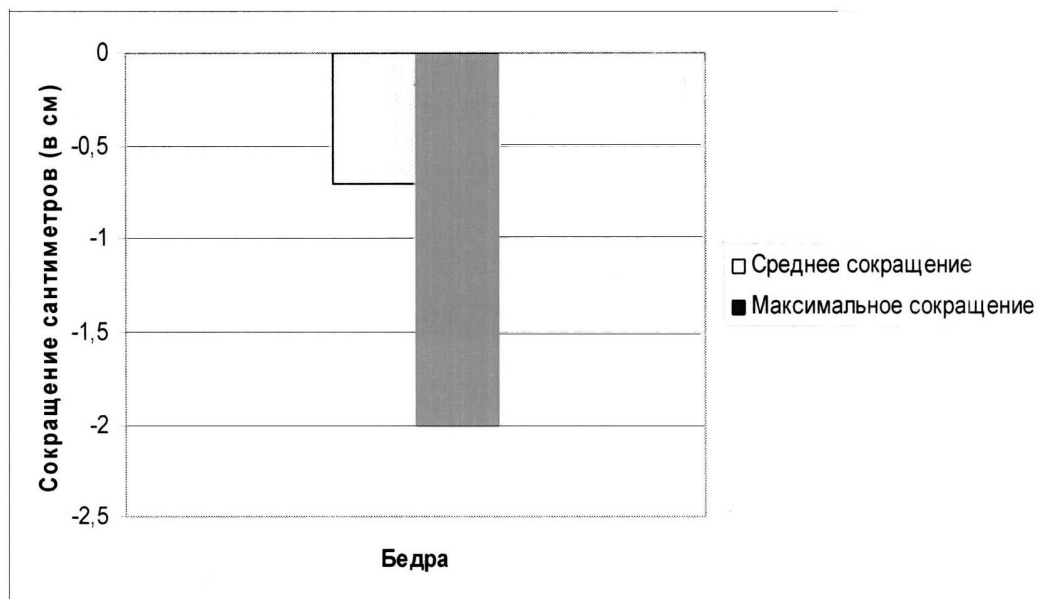
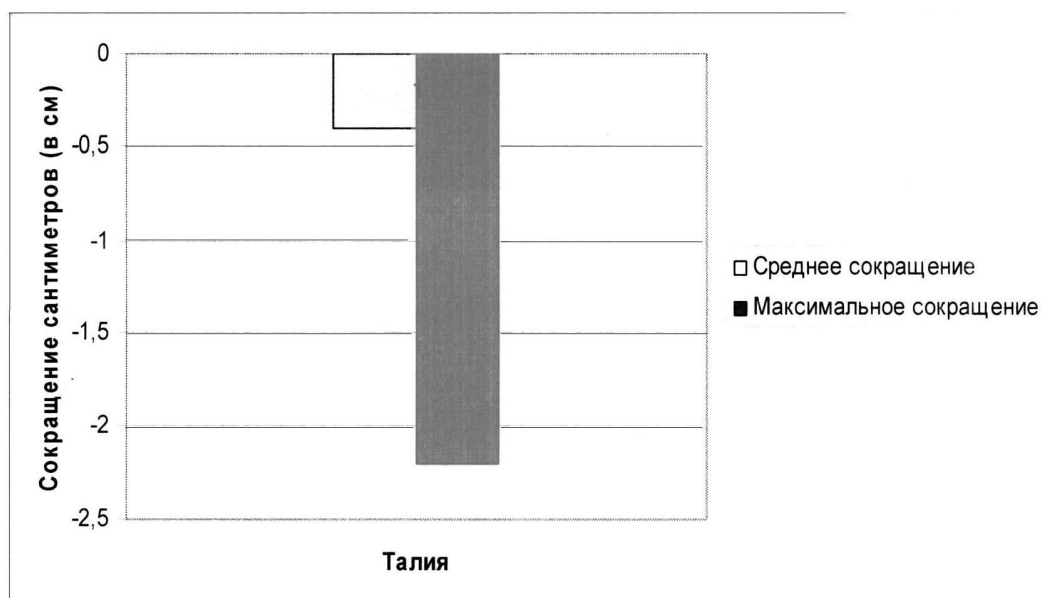


Диаграмма 2.



Практически у всех добровольцев на 29 день испытаний наблюдалось ярко выраженное уменьшение целлюлита, увеличивалась эластичность и подтянутость кожи. Произошло уменьшение объёма талии в среднем на 0,4 см, а максимально на 2,2 см., и уменьшение объёма бедер в среднем на 0,7 см, а максимально на 2 см.