



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119752** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
C07C 13/39 (2006.01)
A61K 8/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

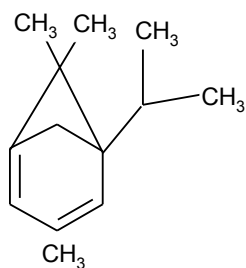
<p>(21) Номер заявки: а 2016 03809</p> <p>(22) Дата подання заявки: 11.09.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.08.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 92277</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.09.2013</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: LU</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2016, Бюл.№ 15</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.08.2019, Бюл.№ 15</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2014/069424, 11.09.2014</p> <p>(72) Винахідник(и): Ван Тілборг Рейнер (LU)</p> <p>(73) Власник(и): ЙОВЕНТИС С.А., 80, rue des romains, L-8041 Strassen, Luxembourg, Luxembourg (LU)</p> <p>(74) Представник: Крахмальова Тетяна Ігорівна, реєстр. №260</p>	<p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: DD 285 092 A5, 05.12.1990 Gert Kobrichl, "Bredt Compounds and the Bredt Rule", Tetrahedron Angew. Chem. internat. Edit. Chem. Ber. Chem. Ber. Bull. Chem. SOC. lap. J. Org. Chem. F. A. Neugebauer, Chem. Ber. (19700101), pages 71-2744, URL: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/anie.197304641/asset/197304641_ftp.pdf?v=1&t=humc9c90&s=5d37e8016c1ee45550be2820490678e935f6d16d, (20140430), XP055115933 [ID] 1-14 * page 464, paragraph 1 - page 465, paragraph 3 * * page 466 - page 467, paragraph 4 * * page 470, paragraph 8 - page 471, paragraph 9 * * page 472; compounds 68, 87 * WILHELM F. MAIER ET AL., "Evaluation and prediction of the stability of bridgehead olefins", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (19810401), vol. 103, no. 8, doi:10.1021/ja00398a003, ISSN 0002-7863, pages 1891-1900, XP055120199 [ID] 1-14 * page 1892, column 1, paragraph 2 * * page 1893, column 1, paragraph 4 - paragraph 5 * * page 1896; table 1; compound 10 * * table 2; compound 10 * ERMER ET AL., "Structures, energies, and reactivities of bridgehead olefins", ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG. TEIL B, ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, VERLAG DER ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG, TUEBINGEN, DE (19770101), vol. 32B, no. 7, ISSN 0340-5087, pages 837-839, P008169619 [ID] 1-14 * page 837, column 2, paragraph 2 - paragraph 3 * * page 838; table 1; compound 3.1.1 * DEREK L. RANSLEY, "The Alkylation of Benzene with 1,2-Dichloroalkanes", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (19661101), vol. 31, no. 11, doi:10.1021/jo01349a029, ISSN 0022-3263, pages 3595-3599, XP055115841 [T] 1-14 * the whole document * SHINJI MASUDA ET AL., "The participation effect of halogen atoms in stereospecific Friedel-Crafts alkylations", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS (19800101), no. 3, doi:10.1039/c39800000086, ISSN 0022-4936, page 86, XP055115837 [T] 1-14 * the whole document * KENNETH J. SHEA ET AL., "Influence of strain on chemical reactivity. Relative reactivity of torsionally distorted double bonds in MCPBA epoxidations", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (19920401), vol. 114, no. 8, doi:10.1021/ja00034a042, ISSN 0002-7863, pages 3044-3051, XP055155602 [AD] 1-14 * the whole document *</p>
---	---

(54) СТИМУЛЮЮЧА СПОЛУКА КОЛАГЕНУ ТА ЕЛАСТИНУ Й КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ З ВІСТОМ ТАКИХ СПОЛУК

UA 119752 C2

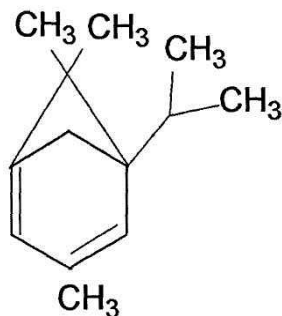
(57) Реферат:

Даний винахід стосується біциклічної сполуки з формулою (I) і композиції для косметичного та терапевтичного застосування, і композиції, яка містить додатний засіб транспортування та ефективну кількість сполуки з формулою (I):



Формула (I).

Даний винахід відноситься до косметичної та терапевтичної композиції, яка містить підходящий засіб транспортування та дерматологічно ефективну кількість біциклічної сполуки, що має формулу (I):



Формула (I) (JR101)

5

Даний винахід також відноситься до хімічної сполуки згідно з пунктом 1 формули винаходу, фармацевтичної сполуки для використання згідно з пунктами 2 і 3 формули винаходу, композиції для місцевого застосування згідно з пунктом 4 формули винаходу, використанню композиції згідно з пунктом 4 формули винаходу для підняття рівнів колагену та еластину у шкірі згідно з пунктом 9 формули винаходу, використанню композиції за пунктом 4 формули винаходу для росту волосся та/або нігтів і омолодження шкіри, та відновлення шкіри та/або нігтів згідно з пунктами 10-12 формули винаходу, крему згідно з пунктом 13 формули.

Посилання на попередній рівень техніки:

Герт Кьобріх (документ D1) посилається на сполуки Бредта і правило Бредта, тетраедр, *Angew. Chem. Internat. Edit. Chem. Ber. Chem. Ber. Bull. Chem. SOC. Lap. J. Org. Chem. F. A. Neugebauer, Chem. Ber.*, 1 січня 1970, стор. 71-2744.

Вільгельм Ф. Майєр та ін. (документ D2) стосується оцінки та передбачення стабільності олефінів у голові мосту, *Журнал Американського хімічного товариства*, том. 103, № 8, 1 квітня 1981, стор. 1891-1900.

Елмер та ін. (документ D3) описує структури, енергії та реакційності олефінів у голові мосту, *Zeitschrift fur Naturforschung, Teil B, Anorganische chemie, Organische chemie, Tuebingen*, том. 32B, № 7, 1 січня 1977, стор. 837-839.

Дерек Л. Ренслі (документ D4) посилається на алкілування бензолу за допомогою 1,2-дихлоралканів, *журнал органічної хімії*, том 31, № 11, 1 листопада 1966, стор. 3595-3599.

Сіндзі Масуда та ін. (документ D5) описує ефект участі атомів галогену у стереоспецифічному алкілуванні за Фрайдел-Крафтсом, *журнал хімічного товариства, хімічні комунікації*, № 3, 1 січня 1980, стор.86.

DD 285092 (документ D6) стосується процесу покращення відбору алкілування за Фрайдел-Крафтсом ароматичних сполук за допомогою 1,2-дигалогеналканів.

Колаген - це білок, який дає нашій шкірі її структуру та надає гладкості та молодості зовнішньому вигляду шкіри. Він складається з трьох білкових ланцюжків, які переплетені разом у пружну потрійну спіраль, працюючи подібно до сітки, яка утримує клітини шкіри разом. Колаген безперервно виробляється у тілі, але по мірі того, як ми стаємо старше, вироблення колагену починає уповільнюватися. Коли вироблення уповільнюється, і сітка колагену починає розпадатися, то шкіра - це одна з перших областей, де ми це помічаємо, по зморшкам та іншим ознакам старіння. Колаген становить приблизно 75 відсотків нашої шкіри. Таким чином, гладкий зовнішній вигляд молодої, здорової шкіри у значній мірі пояснюється присутністю нормального рівня колагену. Через це, фахівці в області краси по всьому світу шукають нові шляхи підняття рівнів колагену та відновлення після ушкодження колагену, і деякі заходять настільки далеко, що впорскують білки колагену в шкіру для вирівнювання зморшок і додавання об'єму губам. Проте, численні спроби стимулювати колаген зазнають невдачі або дають лише невеликий ефект. Також, розміщення тваринного колагену в косметичні креми може призвести до несприятливих побічних ефектів (наприклад, Curcio & Parish, 2009).

Еластин - це ще один білок, наявний у шкірі та тканинах тіла. Він допомагає зберігати шкіру гнучкою, але пружною, забезпечуючи пружинну реакцію, якщо шкіру відтягнути. Достатня кількість еластину в шкірі означає, що шкіра набуде своєї звичайної форми після відтягування. Він також допомагає зберігати шкіру гладкою, коли вона витягується у процесі звичайної діяльності, такої як згинання м'язів або відкривання чи закривання рота під час розмови та

прийому їжі. По мірі старіння, еластин зазвичай виснажується, даючи в результаті зморшувату або відвислу шкіру. Еластин також використовується як інгредієнт у продуктах, призначених для запобігання старіння шкіри. Ці білки, проте, є не людської природи, зазвичай їх забирають у корів або птахів, і, у теорії, вони повинні забезпечувати кращу еластичність шкіри. Проте, ці

продукти по догляду за шкірою, як виявилось, не занадто сильно підвищують еластичність шкіри. Це може утворити покриття на шкірі, яке допоможе шкірі краще утримувати вологу, але це не додасть шкірі гнучкості. У продуктах по догляду за шкірою такий білок не проникає у шар шкіри, як це було б необхідно для того, щоб шкіра стала більш еластичною.

Таким чином, захист або стимулювання *in vivo* колагену та/або еластину шкіри забезпечило б захист або відновлення зовнішнього вигляду шкіри, її гнучкість і молодість, а також могла б запобігти або виликати втрату волосся. WO 2001087292 описує використання овотрансферину для збереження колагену та еластину, при тому, що WO 2013028266 описує використання екстрактів *Justicia ventricosa*, *Archidendron clypearia*, *Abrus fruticulosus* для стимулювання вироблення колагену та еластину, та WO 1997018223A1 описує використання біциклічних сполук.

Біциклічні сполуки - це добре відомі сполуки, які містять два кільця, що можуть бути з'єднані або за допомогою зв'язку між двома атомами (наприклад, декалін, який має зв'язок C-C, що є спільним для двох кілець циклогексану), або за допомогою послідовності атомів (у голові мосту) або на одиничному атомі (спіроциклічний, із формуванням спіро-сполуки).

«Сполуки Бредта» - це добре відомі біциклічні сполуки у серії камфену та пінану, при цьому точки розгалуження вуглецевих мостів (A і B на Фігурі 1), що відомі як голови мосту, не можуть бути залучені до подвійного вуглецевого зв'язку. Це емпіричне правило відоме, як «правило Бредта», як це описано у Ульфа Петерса в "Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, Університет штату Теннессі, Ноксвіл, серпень 2002", у Герта Кьобріха в "Bredt Compounds and the Bredt Rule", *Angew. Chem. Internat. Edit* Том 12 (1973) №6, та у Ф.А. Нойгебауерау *Chem. Ber.*, 1 січня 1970, стор. 71-2744.

«Правило Бредта» зазвичай використовується для виправдання невдачі при реалізації певних типів хімічних реакцій, які, в іншому випадку, призвели б до формування біциклічних систем зі зв'язками голови мосту т. Наприклад, правило Бредта пояснює невдачу при формуванні деяких ангідридів і знищення гідрогалогенідів (див. сполуки на Фігурах 2 і 3).

Проте, представляється, що правило Бредта не діє для гомологів сполук, як показано на Фігурі 4, оскільки біциклічні циклоалкени могли бути одержані, або з подвійним зв'язком із розміщенням поза позиції голови мосту (анти- Бредт-алкени), як це описано у Ліз Т.Г. та ін. у "A study of the effects of Strain on the Structure and Reactivity of Bridgehead Olefins" Журнал Американського хімічного товариства 1993, і, на додаток, при виникненні натуральних систем анти-бредт кільця у натуральних продуктах, наприклад таксол (Фігура (FIG.) 1), синтез із якого був здійснений Прелогом та ін. у 1940, з ізолюванням як тип [5.3.1] (Фігура (FIG.) 7) біциклічної сполуки, з олефіном у позиції голови мосту.

Ще одне добре відоме правило - це «правило Фосета» (див. Ф.С. Фосет, *Chem Rev.*, 47, 219 (1950)), яке встановлює, що для біцикло[x.y.z]алкенів, «S» (сума чисел атомів мосту $S=x+y+z$, наприклад, дорівнює 9 для сполуки, представленої на Фігурі 2, $x=5$, $y=3$, $z=1$), повинна бути не менше дев'яти, що пояснює невдале вироблення структури В сполуки на Фігурі 8 на користь структури А). Проте, як це описано у Дж. Р. Вайзмана, Журнал Американського хімічного товариства 89, 5966 (1967) і Журнал Американського хімічного товариства 92, 956 (1970), біцикло[3.3.1]не-1-ен (Фігура (FIG.) 9), структура з $S=7$, могла бути синтезована.

Очевидна невідповідність правилу Фосета була пояснена Вайзманом та ін. при порівнянні напруження у біциклічному кільці та напруження трансциклоалкену. На Фігурі 3, наприклад, подвійний зв'язок є екзоциклічним кільцем ab, але ендациклічний кільцям ac і bc, іншими словами, подвійний зв'язок може розглядатися як транс у кільці ac і цис у кільці bc (Фігура (FIG.) 10). Базуючись на цих результатах, Вайзман постулював, що подвійний зв'язок у голові мосту формується таким чином, що є транс у більшому з двох кілець, де він є ендациклічним. Усі олефіни голови мосту, що ізолюються, містяться у блоці транс циклоалкенів щонайменше з вісьмома атомами вуглецю. Коли транс алкен-вмісне кільце є семи- або шестичленним, олефіни голови мосту, як передбачено, не можуть спостерігатися при кімнатній температурі. На жаль, це правило транс олефінів не розрізняє ізомерні сполуки. На даний момент, постулат Вайзмана - це загальноприйняте посилання для передбачення того, де саме сформується біциклічна система з подвійним зв'язком.

Сполуки Бредта представлені, як нестабільні сполуки. Наприклад, Герт Кьобрих представляє сполуки голови мосту, що мають суму S чисел атомів мосту менше 7, як

нестабільні, але цей висновок з'явився, оскільки ці сполуки не здатні, як посередники, реагувати у конкретних хімічних реакціях.

Проте, стабільність сполук голови мосту може бути передбачена за допомогою обчислення енергії напруження олефіну (OS), як це описано Вільгельмом Ф. Майером та ін. у Журналі Американського хімічного товариства, том. 103, № 8, 1 квітня 1981, стор. 1891-1900, а реактивності сполук голови мосту можна оцінити, як це описано Ермером та ін. у "Structures, energies and reactivities of bridgehead olefins", Zeitschrift fur Naturforschung, Teil B, Anorganische chemie, Organische chemie, Tuebingen, том 32B, № 7, 1 січня 1977, стор. 837-839.

Тому, одержання стабільних сполук голови мосту може виявитися проблемою, що підкреслює потребу у використанні правильних умов хімічної реакції, особливо щодо біциклічної сполуки на ароматичній основі, з урахуванням деяких продуктів, одержаних за допомогою реакції бензолу з 1,2-дихлоралканами (Дерек Л. Ренслі у Журналі органічної хімії, том. 31, №11, 1 листопада 1966, стор. 3595-3599), ефект участі атомів галогену при стереоспецифічних алкілюваннях за Фрайдел-Крафтом (Сіндзі Масуда та ін., Журнал хімічного товариства, хімічні комунікації, № 3, 1 січня 1980, стор. 86) і покращення вибору при алкілюванні за Фрайдел-Крафтом ароматичних сполук за допомогою 1,2-дигалогеналканів (DD 285 092).

Що стосується режиму підготовки сполуки, з документів D4, D5 і D6 зрозуміло, що при реагуванні 1,2-дихлорпропану з толуолом при таких умовах реакції, сполука, яка одержана при такій реакції, відрізняється від сполуки згідно з даним винаходом, тобто від сполуки з формулою (I), оскільки не формується міст, а формується діалкілований продукт.

Сутність винаходу

Хімічна сполука, згідно з даним винаходом, визначається пунктом 1 формули винаходу, фармацевтична сполука для використання визначається згідно з пунктами 2 і 3 формули винаходу, композиція для місцевого застосування визначається згідно з пунктом 4 формули винаходу, використання композиції для підняття рівнів колагену та еластину у шкірі визначається згідно з пунктом 9 формули винаходу, використання композиції для росту волосся та/або нігтів і омолодження шкіри, і відновлення шкіри та/або нігтів визначається згідно з пунктами 10-12 формули винаходу, крем (композиція для місцевого застосування) визначається згідно з пунктом 13 формули винаходу.

Даний винахід представляє розчин, який не має недоліків, відомих з попереднього рівня техніки.

Даний винахід представляє розчин для захисту або лікування шкіри від впливу тепла та/або хімічних опіків або ошпарювання та/або облісіння.

Даний винахід представляє альтернативну сполуку для використання як косметичний або терапевтичний агент для захисту або лікування шкіри від впливу тепла та/або хімічних опіків або ошпарювання та/або облісіння.

Даний винахід представляє нову біциклічну сполуку як активну сполуку і композицію з вмістом такого активного інгредієнту для захисту або стимулювання колагену та еластину у шкірі людини або тварин.

Косметична активна сполука з формулою (I), згідно з даним винаходом, (JR101) є унікальною у тому роді, що вона стимулює рівні власного людського колагену та еластину на природній основі. На додаток, вона призначена для відновлення рівнів колагену у старій шкірі, до 100 % від значення початкової, молодшої шкіри, протягом короткого проміжку часу. При використанні цієї косметичної формули, заявник виготовив косметичний крем, який призначений для одержання рівнів еластину та колагену у шкірі обличчя до 100 % початкового значення, починаючи з 6-10 тижнів, у людей віком 50-70 років.

Технічний ефект згідно з даним винаходом - це надання нової композиції для місцевого застосування для збільшення рівнів колагену та еластину у шкірі. Ефект від такої сполуки з формулою (I) полягає у піднятті рівнів колагену та еластину у шкірі. Візуальний ефект сполуки за формулою (I) також полягає у збільшенні росту волосся, омолодженні шкіри та відновленні шкіри, особливо при впливі тепла і хімічних опіках або ошпарюванні шкіри. Оскільки шкіра та волосся взаємопов'язані, збільшення колагену та еластину у шкірі голови, як було доведено, збільшує ріст волосся.

Не було знайдено згадок про використання сполуки згідно з формулою (I) у косметичній композиції у попередньому рівні техніки.

Застосування композиції, згідно з даним винаходом, повинно розглядатися, як косметичне, але також і як терапевтичне лікування тіла людини, яке має терапевтичний аспект завдяки профілактичному ефекту, який нерозривно пов'язаний із косметичним використанням.

Проблема, яку повинен вирішити даний винахід, може розглядатися як надання альтернативної сполуки, яка є стабільною при кімнатній температурі, для використання як косметична або як терапевтична (медикамент) у композиції для місцевого застосування.

Вирішення проблеми полягає у використанні сполуки з формулою (I), яка є стабільною при кімнатній температурі, та яка не має недоліків попереднього рівня техніки.

Попередній рівень техніки не пропонує використання щонайменше п'яти послідовностей інкубації, при цьому одна послідовність - це зміна температури від 4°C до -80°C при інкубації 30 хвилин, і від -80°C до 40°C при інкубації 30 хвилин, і від 40°C до -80°C знову при інкубації 30 хвилин.

Даний винахід буде більш зрозумілий при посиланні на супутні фігури креслень:

Фігура 1 представляє зображення з високою роздільною здатністю ультразвукового сканування структури шкіри, яка постраждала від фото-старіння, при цьому дезорганізований колаген виникає у темних областях у верхньому шарі дерми.

Фігура 2 представляє зображення з високою роздільною здатністю ультразвукового сканування шкіри, при лікуванні сполукою згідно з даним винаходом, при цьому матриця колагену має підвищену інтенсивність, а шкіра має більш гладку поверхню.

Фігура 3 представляє середні бали колагену, як функцію змінних тимчасової та вікової групи.

Фігура 4 представляє системи кільця камфану та пінану згідно з документом D1.

Фігура 5 представляє першу ілюстрацію правила Бредта за документом D1.

Фігура 6 представляє другу ілюстрацію правила Бредта за документом D1.

Фігура 7 представляє молекулу таксолу та біциклічну сполуку типу [5.3.1] за документом D1.

Фігура 8 представляє декарбоксилювання б-кетокислот (документ D1).

Фігура 9 представляє схему реакції для формування біцикло[3.3.1]не-1-ен.

Фігура 10 представляє загальний циклоалкен (A) і біцикло[3.3.1]не-1-ен (B).

Фігура 11 представляє моделювання 3.6.6-триметіл-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.3.1]гепта-1.3-дієн (сполука з формулою (I), згідно з даним винаходом).

Фігура 12 - це схема стабільності JR101 з вбудовуванням у композицію для місцевого застосування або без такого.

Червона крива показує HPGC-профіль JR101 при 4, 8, 12, 16, 20, 24 і 28°C. Зелена крива показує HPGC-профіль крему (з JR101) при 4, 8, 12, 16, 20, 24 і 28°C. Синя крива показує HPGC-профіль крему (без JR101) при 4, 8, 12, 16, 20, 24 і 28°C.

Фігура 13 показує облісіння на день 0 (крупним планом верхівка голови - жінка, яка втратила все волосся на тілі після травми).

Фігура 14 представляє облісіння через 4 місяця того ж суб'єкта, що і на фігурі 13, після лікування сполукою з формулою (I) згідно з даним винаходом (демонструється ріст волосся).

Фігура 15 представляє облісіння через 4 місяця (фарбування вручну нового волосся) у того ж суб'єкта, що і на фігурі 13, після лікування сполукою з формулою (I) згідно з даним винаходом (демонструється ріст волосся).

Фігура 16 представляє лисючого чоловіка на день 0 (повністю лиса пляма та дуже тонке сиве волосся).

Фігура 17 представляє того ж суб'єкта, що і на фігурі 16, після 6 місяців лікування сполукою з формулою (I) згідно з даним винаходом (демонструється ріст волосся).

Фігура 18 представляє лисючого чоловіка на день 0.

Фігура 19 представляє того ж суб'єкта, що і на Фігурі 18, після 6 місяців лікування сполукою згідно з формулою (I), згідно з даним винаходом.

Фігура 20 показує представлення хроматограми толуолу. Чорна стрілка відповідає виходу толуолу зі стовпчика. Інші піки після такого толуолу відповідають забруднювачам.

Фігура 21 показує представлення спектру мас толуолу.

Фігура 22 показує представлення хроматограми толуолу та бензолу. Цей дослід підтверджує відсоток чистоти толуолу, який використовується при виробництві JR101. Ми виявили бензол та інші забруднювачі (кількість забруднювачів менше 1 %).

Фігура 23 показує перше представлення хроматограми реактивів (1,2 дихлорпропану та толуолу) і сполуки, згідно з даним винаходом (JR101).

Фігура 24 показує друге представлення хроматограми сполуки, згідно з даним винаходом (JR101).

Фігура 25 показує спектр мас сполуки, згідно з даним винаходом (JR101).

Фігура 26 представляє схему, яка показує ріст волосся протягом місяців (наприклад, через 1 місяць 47 % пацієнтів, які використовують крем, згідно з даним винаходом, помітили ріст нового волосся).

Фігура 27 представляє схему, яка показує втрату волосся протягом цих місяців.

Фігура 28 представляє схему, яка показує стан волосся протягом цих місяців.

Фігура 29 представляє схему, яка показує посилення кольору волосся протягом цих місяців.

Фігура 30 представляє схему, яка показує ріст волосся у лисих пацієнтів протягом цих місяців.

5 Фігура 31 представляє схему, яка показує ріст волосся у лисючих пацієнтів протягом цих місяців.

Фігура 32 представляє схему, яка показує товщину волосся протягом цих місяців.

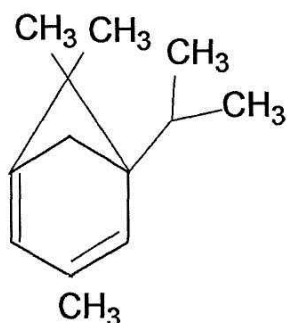
Фігура 33 представляє схему, яка показує оновлення кольору волосся протягом цих місяців.

Докладний опис винаходу:

10 Сполука згідно з даним винаходом - це 3,6,6-триметил-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.1.1]гепта-1,3-дієн (JR101s) за формулою (I).

Сполука згідно з даним винаходом - це анти-Бредт сполука, яку виявилось можливим одержати за допомогою хімічної реакції та яка виявилася стабільною при кімнатній температурі.

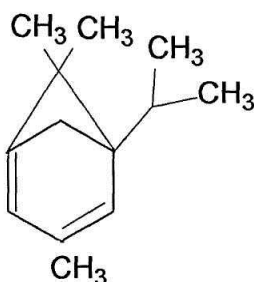
15 Даний винахід відноситься до хімічної сполуки, фармацевтичної сполуки або їх фармацевтично прийнятної солі та косметичної сполуки, з формулою (I):



Формула (I) (JR101s).

20 Сполука з формулою (I) використовується (ex vivo) при лікуванні шкіри пацієнта від термічних і хімічних опіків або ошпарювання.

Даний винахід також відноситься до косметичної/фармацевтичної композиції для місцевого застосування (наприклад, крем), що містить косметично/фармацевтично прийнятний засіб транспортування та дерматологічно ефективну кількість хімічної сполуки, що має формулу (I):



Формула (I).

25

У ще одному варіанті здійснення, сполука з формулою (I), згідно з даним винаходом, збільшує рівні колагену (анти-віковий ефект) у тілі також, тому вона може також застосовуватися як медикамент.

30 Даний винахід відноситься до композиції, що містить фармацевтично ефективну концентрацію сполуки з формулою (I) для використання як медикамент.

Даний винахід також відноситься до композиції, що містить фармацевтично ефективну концентрацію сполуки з формулою (I) для використання при лікуванні та обробці термічних (вогонь) і хімічних (кислота) опіків або ошпарювань (опіки гарячими рідинами).

35 Даний винахід відноситься до сполуки, що має формулу (I) для використання у медицині (як медикамент), а саме, для використання при лікуванні ушкоджень шкіри, тобто при термічних і хімічних опіках або ошпарюваннях.

Даний винахід також відноситься до сполуки, що має формулу (I) для косметичного використання для росту волосся.

Даний винахід відноситься до композиції, яка містить щонайменше дерматологічно ефективну кількість сполуки з формулою (I) та підходящий засіб транспортування (наприклад, оливкову олію або олію жожоба). Даний винахід не обмежується оливковою олією та олією жожоба.

5 Згідно з конкретними варіантами здійснення, композиція, згідно з даним винаходом, містить одне або підходяще поєднання будь-яких із наступних характеристик:

композиція, згідно з даним винаходом, може містити/мати 0,1 % до 20 % за вагою, 0,2 % до 19 % за вагою, 0,3 % до 17 % за вагою, 0,4 % до 16 % за вагою, 0,5 % до 15 % за вагою, 0,6 % до 14 % за вагою, 0,7 % до 13 % за вагою, 0,8 % до 12 % за вагою, 0,9 % до 11 % за вагою, 1 % до 20 % за вагою, 2 % до 19 % за вагою, 3 % до 17 % за вагою, 4 % до 16 % за вагою, 5 % до 15 % за вагою, 6 % до 14 % за вагою, 7 % до 13 % за вагою, 8 % до 12 % за вагою, 9 % до 11 % за вагою, 9 % до 10 % за вагою, 10 % до 11 % за вагою, 12 % до 14 % за вагою, 0,1 % до 30 % за вагою, 0,1 % до 40 % за вагою, 0,1 % до 50 % за вагою, 0,1 % до 60 % за вагою, 0,1 % до 70 % за вагою, 0,1 % до 80 % за вагою, 0,1 % до 90 % за вагою, 0,1 % до 99 % за вагою, 1 % до 20 % за вагою, 1 % до 30 % за вагою, 1 % до 40 % за вагою, 1 % до 50 % за вагою, 1 % до 60 % за вагою, 1 % до 70 % за вагою, 1 % до 80 % за вагою, 1 % до 90 % за вагою, 1 % до 99 % за вагою, 10 % до 20 % за вагою, 10 % до 30 % за вагою, 10 % до 40 % за вагою, 10 % до 50 % за вагою, 10 % до 60 % за вагою, 10 % до 70 % за вагою, 10 % до 80 % за вагою, 10 % до 90 % за вагою, 10 % до 99 % за вагою дерматологічно ефективної сполуки з формулою (I) (JR101s).

20 Інші підходящі діапазони можуть також бути наступними:

0,001 % до 0,01 % за вагою, 0,001 % до 0,02 % за вагою, 0,001 % до 0,03 % за вагою, 0,001 % до 0,04 % за вагою, 0,001 % до 0,05 % за вагою, 0,001 % до 0,06 % за вагою, 0,001 % до 0,07 % за вагою, 0,001 % до 0,08 % за вагою, 0,001 % до 0,09 % за вагою, 0,001 % до 0,1 % за вагою, 0,001 % до 0,2 % за вагою, 0,001 % до 0,3 % за вагою, 0,001 % до 0,4 % за вагою, 0,001 % до 0,5 % за вагою, 0,001 % до 0,6 % за вагою, 0,001 % до 0,7 % за вагою, 0,001 % до 0,8 % за вагою, 0,001 % до 0,9 % за вагою, 0,001 % до 1 % за вагою, 0,001 % до 2 % за вагою, 0,001 % до 3 % за вагою, 0,001 % до 4 % за вагою, 0,001 % до 5 % за вагою, 0,001 % до 6 % за вагою, 0,001 % до 7 % за вагою, 0,001 % до 8 % за вагою, 0,001 % до 9 % за вагою, 0,001 % до 10 % за вагою, 0,001 % до 11 % за вагою, 0,001 % до 12 % за вагою, 0,001 % до 13 % за вагою, 0,001 % до 13 % за вагою, 0,001 % до 14 % за вагою, 0,001 % до 15 % за вагою, 0,001 % до 16 % за вагою, 0,001 % до 17 % за вагою, 0,001 % до 18 % за вагою, 0,001 % до 19 % за вагою, 0,001 % до 20 % за вагою ефективної сполуки з формулою (I).

Композиція, згідно з даним винаходом, містить/має 0,001 % до 99,9 % за вагою, переважно 0,1 % до 99,9 % за вагою, більш переважно 0,1 % до 50 % за вагою, найбільш переважно 0,1 % до 20 % за вагою, ще більш переважно 0,1 % до 15 % ефективної сполуки з формулою (I).

Значення будь-якого діапазону, згаданого у даному винаході, можуть поєднуватися з будь-яким іншим згаданим діапазоном із утворенням нового діапазону.

Підходящий засіб транспортування композиції, згідно з даним винаходом, вибирається з групи, що складається з пальмітинової кислоти, пальмітолеїнової кислоти, ерукової кислоти, ейкозенової кислоти, докозенової кислоти, олеїнової кислоти та лінолевої кислоти.

Композиція, згідно з даним винаходом, є сполукою для місцевого застосування проти старіння для застосування на шкірі людини, за визначенням включає в себе в активній формі щонайменше наступні категорії анти-вікових інгредієнтів: відновлення ДНК, клітинне відновлення, проти зморшок, проти почервоніння, проти пігментації, проти ураження ультрафіолетом, проти окислення, для відновлення бар'єру, характеристик пом'якшення/зволоження, колагену, проти аномальних уражень шкіри та для відновлення після ураження ультрафіолетом.

Композиція, згідно з даним винаходом, містить:

50 - Продукт А: сполука з формулою (I): 0,1 % до 99,9 % за вагою
- підходящий засіб транспортування (олія основи = наприклад, олія жожоба або оливкова олія): 0 до 99,9 % за вагою

- вода: 0 до 99,9 % за вагою
- емульгатор (tefose® 2000): 0 до 50 % за вагою
- пропіленгліколь: 0 до 99,9 % за вагою.

55 Переважна композиція, згідно з даним винаходом, містить:

- Продукт А: сполука з формулою (I) (розбавлена в 100 разів): 13 % за вагою

- підходящий засіб транспортування (олія основи = наприклад, олія жожоба або оливкова олія): 7 % за вагою

60 - вода: 57 % за вагою
- емульгатор (tefose® 2000): 3 % за вагою

- пропіл енгліколь: 20 % за вагою.

Композиція, згідно з даним винаходом, може використовуватися для підйому рівнів колагену та еластину у шкірі.

5 Косметична композиція, згідно з даним винаходом, може косметично використовуватися для росту волосся.

Терапевтична композиція, згідно з даним винаходом, може використовуватися для омолодження шкіри та відновлення шкіри.

Композиція, згідно з даним винаходом, може косметично/терапевтично використовуватися для омолодження та відновлення нігтів.

10 Композиція, згідно з даним винаходом, може відновлювати нігті після ушкодження грибком і може також терапевтично лікувати ніготь шляхом знищення грибка.

Композиція, згідно з даним винаходом, може використовуватися як крем, який використовується для косметичного та/або терапевтичного застосування.

15 Даний винахід відноситься до терапевтичного/косметичного крему, який містить сполуку з формулою (I).

20 Нанесення композиції, згідно з даним винаходом, повинне розглядатися як косметичне нанесення/використання (ріст волосся/нігтів), а також як терапевтичне лікування (омолодження шкіри та нігтів і відновлення шкіри та нігтів, у тому числі після ушкодження грибком) тіла людини, що передбачає терапевтичний аспект завдяки профілактичному ефекту, який нерозривно пов'язаний із косметичним використанням.

Даний винахід також відноситься до способу терапевтичного попередження або лікування захворювань ураження шкіри подібних до термічних і хімічних опіків або ошпарювань у пацієнтів-людей або тварин, що містить:

25 призначення пацієнту, що потребує цього, композиції, що містить 0,1 % -99,9 % за вагою сполуки з формулою (I), 0 до 99,9 % за вагою олії основи (наприклад, олія жожоба або оливкова олія), 0 до 99,9 % за вагою води, 0 до 50 % за вагою tefose® 2000 (емульгатор), 0 до 99,9 % за вагою пропіленгліколю.

Синтез сполуки за пунктом 1 формули винаходу:

30 Фахівці у даній області зрозуміють, як виготовити сполуку згідно з даним винаходом, завдяки наступній інформації.

Приклад експериментального виробництва, який наведений нижче, є ілюстративним і не має обмежувального характеру відносно обсягу даного винаходу.

Суттєві ознаки:

додавання AlCl_3 до 1,2 дихлорпропану при 4°C = продукт 1 (карбокатион)

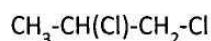
Через 30 хвилин додати продукт 1 до толуолу при 4°C і дуже швидко (1 хвилинка) довести до -80°C й інкубувати 30 хвилин = продукт 2 (проміжний продукт)

Продукт 2: повинен пройти п'ятиразову (мінімум) зміну температури:

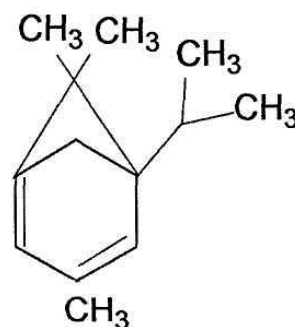
Від -80°C , де він знаходився 30 хвилин до 40°C й інкубація 30 хвилин

Після цього від 40°C до -80°C (30 хвилин)

Кінцевий продукт JR101s є стабільним при кімнатній температурі.



(A.F.C.)
 $\text{AlCl}_3 /$
 $T > 30^\circ\text{C}$
 і
 $T < 50^\circ\text{C}$

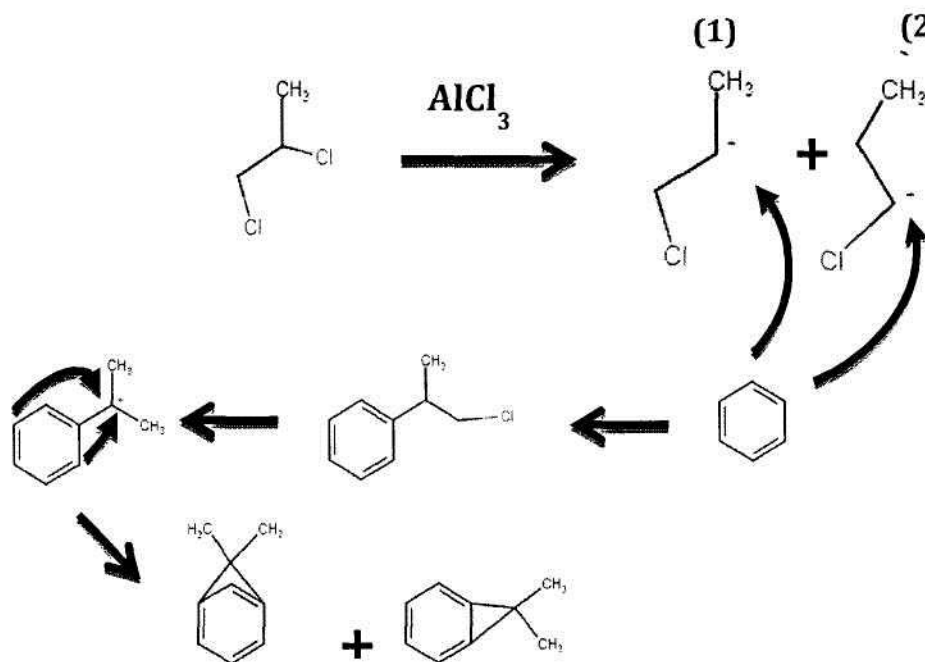


3,7,7-trimethyl-6(propan-2-yl)
 bicyclo[4.1.0]hepta-1,3diene

JR 101s

5 Виявилося, що високонапружена сполука може утворитися при достатньо високоенергетичному прекурсорі, при незворотному реагуванні тільки в одному наявному напрямку, і що його ізолювання може бути успішним, якщо не виникне подальших реакцій.

Механізм ймовірної реакції хімічної реакції, що виникає під час алкілювання за Фрайдел-Крафтом, можна намалювати, як на наступній схемі.



Реакція 1,2-дихлоралканів із бензоловою частиною дає два карбокатиона (1) і (2), при цьому більш стабільним є (1), тому одержувана більша частина 1-хлорфенілалкану - це та, яка показана на схемі 2.

Виявилося, що використані умови реакції, особливо цикл із декількох (щонайменше п'яти) варіантів температури та часу реакції, як згадано в описі синтезу сполуки, згідно з даним винаходом, (див. суттєві ознаки синтезу) припускають утворення сполуки з формулою (I) згідно з даним винаходом.

Одержана таким чином сполука була охарактеризована за допомогою мас-спектрографу шляхом розбавлення сполуки органічними гідрофобними розчинниками, такими як гексан і толуол, розчинники також використовувались як еталони при аналізі на мас-спектрографі. Наприклад, Фігура 20 представляє хроматограму, одержану для толуолу, при цьому стрілка відповідає елююванню толуолу зі стовпчика, а інші піки відповідають забруднювачам, і Фігура 21 відповідає мас-спектру толуолу.

Фігури 22 - 25 представляють хроматограму та мас-спектр сполуки, згідно з даним винаходом.

Сполука була кількісно визначена за реактивною консумацією, та результати, згідно з областю та висотою кожної протестованої сполуки наведені в Таблиці 1, в якій індекс 3(3) відповідає 1,2-дихлорпропану, індекс 5(5) відповідає толуолу, індекс 6(6) й індекс 7(7) відповідають продуктам реакції.

Спектр мас-спектрометрії:

Для здійснення хімічної характеристики сполуки, згідно з даним винаходом, (тобто сполуки JR101s з формулою (I)), була проведена мас-спектрометрія з використанням гідрофобних розчинників, таких як гексан і толуол. Також розчинники використовувались як еталон при дослідженнях мас-спектрометрії.

Підготовка зразка: сполука, згідно з даним винаходом, (JR101s) була розведена в гідрофобних розчинниках, показана на Фігурі 20, хроматограми та спектри були одержані для сполуки толуолу.

Толуол характеризувався за допомогою мас-спектрометрії, та результати показані на Фігурі 21.

На Фігурі 22 показана характеристика реакції продукту при залученні у синтез JR101s.

Таким чином, при бензолі (з чистотою приблизно 99 %), було здійснено виробництво JR101s, і спектри реактивів і продукти виробництва JR101s показані на Фігурі 23.

«Продукти реакції» були кількісно визначені за реактивною консумацією, і Таблиця 1 показує результати щодо області та висоти кожної протестованої сполуки.

Індекс	Час	Область	Висота	Результати	Одиниці
1(1)	1,172	28908582	12374897	14,87	%
2(2)	1,229	7730397	5990304	3,977	%
3(3)	1,418	34813348	31586832	17,91	%
4(4)	1,525	58807	42741	0,030	%
5(5)	1,650	122470144	80262648	63,01	%
6(6)	1,767	131652	124777	0,068	%
7(7)	1,825	139490	108874	0,072	%
8(8)	1,955	49797	42902	0,026	%
9(9)	2,691	15868	14469	0,008	%
10(10)	20,075	11985	5212	0,006	%
11(11)	20,371	10883	3151	0,006	%
12(12)	20,460	12298	4057	0,006	%

Таблиця 1: Представлення у % виробництва JR101s.

Індекс 3(3) відповідає 1,2-дихлорпропану.

Індекс 5(5) відповідає толуолу.

Індекс 6(6) та індекс 7(7) відповідають продуктам реакції.

Одиниці (останній стовпчик) відповідає % молекулярної маси кожного реактиву та продукту.

Ми підтвердили за допомогою мас-спектрографії утворення JR101s (див. Фігури 24 і 25).

Таким чином, сполука, згідно з даним винаходом, була ідентифікована та могла бути оцінена кількісно. Стабільність сполуки, згідно з даним винаходом, була підтверджена обчисленнями. Обчислення енергії найбільш стабільного ізомеру сполуки 3,6,6-триметіл-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.1.1]гепта-1,3-дієн було здійснене з використанням способу DREIDING у тому вигляді, як це описано у Стівена Л. Майо та ін. у "DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulation." J. Phys Chem. 1990, 94, 8897-8909.

Обчислення емпіричного силового поля - це єдині обчислювальні способи, які дозволяють повну оптимізацію всіх конформаційних ізомерів великих молекул. Вони також дають зазвичай надійні геометрії та енергії там, де можна здійснити порівняння з експериментом. На додаток, такі обчислення також дозволяють готову експертизу систем, які на даний момент невідомі, недоступні, поза досяжністю або експериментально неможливі. Обчислення емпіричних силових полів відносяться до основного стану та лише відображують термодинамічну стабільність.

Згідно з обчисленими значеннями напруження олефіна, OS, біцикл[1.1.1]пент-1-ен (2) з таблиці II із [4], як передбачається, спостерігатися може, тоді як (10) може не спостерігатися. З урахуванням правила Вайзмана «при транс алкен-вмісному кільці семи- або шестичленному, олефіни голови мосту, як передбачається, не спостерігаються при кімнатній температурі», (2) порушує таке правило. При цьому виникає питання «чи застосовні ці правила до інших типів напружених олефінів? На жаль, не завжди [4]». У нашому винаході (10) буде гомологом сполуки 3,6,6-триметіл-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.1.1]гепта-1,3-дієн, але не подібним, і тоді вони не можуть абсолютно слідувати одному й тому ж правилу. На підтримку цього припущення, ми здійснили аналіз сполуки 3,6,6-триметіл-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.1.1]гепта-1,3-дієн, на вебсайті chemicalize.org.

Цей сайт дає нам властивості сполуки 3,6,6-триметіл-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.1.1]гепта-1,3-дієн у тому вигляді, як це перераховано нижче.

Властивості речовини 3,6,6-триметіл-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.1.1]гепта-1,3-дієн були досліджені з використанням інструменту моделювання, наданого вебсайтом chemicalize.org ([http://www.chemicalize.org/stmcture/#!mol=C1C %28C %3DC %28C2 %29C %29 %28C %28C %29C %29C %28C1 %3D2 %29 %28C %29C&source=calculate](http://www.chemicalize.org/stmcture/#!mol=C1C%28C%3DC%28C2%29C%29%28C%28C%29C%29C%28C1%3D2%29%28C%29C&source=calculate)), що дає енергію його стабільності (187,59 ккал/мол) і також дає геометричне представлення молекули (див. фігуру 11). Моделювання також показує, що молекула не має асиметричного розподілення електрону, яке зазвичай спостерігається у молекулах голови мосту через напруження на подвійному зв'язку, як це можна було б очікувати, оскільки вуглець голови мосту стає більш електронодефіцитним, оскільки олефін стає більш напруженим, тоді як екзоциклічний вуглець набуває електронної щільності, тим самим поляризуючи зв'язок. Необхідно відмітити, що поверхневий натяг сполуки зменшується алкільними групами у зв'язку зі зменшенням змін ентропії, з прив'язкою до молекул при низькій молекулярній масі, як це описано С. Бартлетом та ін. у "Configurational stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first configurationally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides". Chemistry. 2005 Oct 21;11(21):6277-85 та у Лі С та ін. у "Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkanes and methyl methacrylate oligomers". J Phys Chem B. 2006 Apr 6;110(13):6864-70 та у Курціо, Н.М. та ін. у "Injectable fillers: An American perspective". Giornale Italiano di dermatologia venereologia, 3, 271-279(2009).

Поверхневий натяг (гамма) нормального алкану речовини 3,6,6-триметіл-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.1.1]гепта-1,3-дієн (JR101s), з алкілюванням при низькій молекулярній масі обчислювались з використанням заново запропонованої стратегії імітації молекулярної динаміки (MD), яка була розроблена базуючись на визначенні $\gamma = (\text{частковий диференціал } U / \text{частковий диференціал } \sigma) n, V, S$.

Також, стеричний ефект речовини 3,6,6-триметіл-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.1.1]гепта-1,3-дієн (JR101s) дає великі відмінності в конфігураційній стабільності. Орієнтації алкільної групи у напрямку циклогексану ведуть до одержання стабільної 30-конформації.

Була оцінена стабільність сполуки, згідно з даним винаходом, самого по собі або у складі препарату місцевого застосування (Фігура 11) з використанням високовиробничої газохроматографії (HPLC) при варіантах, температурних і часових умовах, що згадані у схемі синтезу сполуки з формулою (I), згідно з даним винаходом, і результати показують, що сполука є стабільною довгий час при кімнатній температурі.

На закінчення, при обчислюванні енергії Драйдінга найбільш стабільного ізомеру сполуки 3,6,6-триметіл-5-(пропан-2-іл)біцикло[3.1.1]гепта-1,3-дієн, стає очевидним, що сполука, згідно з даним винаходом, залишається стабільною при кімнатній температурі. Таким чином, сполука з формулою (I), композиція та крем, згідно з даним винаходом, є стабільними при кімнатній температурі.

Приклади:

Приклад 1:

Ефективність косметичної композиції, згідно з даним винаходом, оцінювалась за допомогою клінічного випробування, проведеного компанією медичної естетики під назвою Sempervivum.

Двадцять чотири добровольця (22 жінки та 2 чоловіки) приймали участь у цьому дослідженні. Учасники мали вік в середньому 59 років (середній (M) = 59 років, стандартне відхилення (SD) = 12 років). Для ясності (M) означає середній (всі віки складаються та діляться на число учасників), а (SD) означає стандартне відхилення (квадратний корінь варіації). У наукових статтях це завжди згадується при видачі балів/віків. У цьому випадку, вік учасників становить 59 років при середньому відхиленні 12 років.

В учасників раніше не було косметичних операцій, вони стверджували, що у них було нормальне харчування та нормальний режим сну.

Для наукової оцінки рівнів еластину та колагену у шкірі використовували DermaLab Combo (Cortex Technology, Данія 2010). DermaLab Combo забезпечує високу точність і повторюваність за всіма вимірюваними параметрами шкіри, що робить його ідеальним за необхідністю порівняння по закінченні часу. Вбудована база даних клієнтів дозволяє легко вивести попередні записи для порівняння з новими вимірюваннями. DermaLab Combo має окремий датчик для вимірювання еластичності та волокон колагену шкіри. На додаток, це єдиний ультразвуковий пристрій, який припускає точні вимірювання колагену, без повторення у аналогічних лініях продукту в світі.

Датчик колагену в DermaLab® - це ультразвуковий сканер із високою роздільною здатністю, призначений для нашкірного застосування. Він дає зображення шкіри у поперечному перерізі

(див. Фігура 1), які ясно показують зміну у матриці волокон колагену, як результат фото-старіння, і він може продемонструвати, як цей процес може бути звернений назад за допомогою стимулювання виробництва натурального колагену. При накладенні датчика колагену на шкіру, виходить ультразвукова картинка шкіри, та базуючись на відображеннях світла на цій картинці, оцінка загальної кількості колагену в цій частині шкіри видається як бал інтенсивності. Ультразвукове сканування шкіри базується на вимірюванні акустичного відгуку від шкіри після відправки акустичного імпульсу в шкіру. Енергія акустичного імпульсу дуже мала та не може будь-яким чином вплинути на шкіру. Коли акустичний імпульс, що був переданий, досягає різних меж у структурах шкіри, частина імпульсу, що був переданий, буде відображена, та сигнал відправиться назад, після чого відображений сигнал буде зареєстрований ультразвуковим датчиком. Точність вимірювання балу колагену за допомогою DermaLab® при тому ж самому положенні на шкірі знаходиться у межах 5 %. Зображення у поперечному перерізі дозволяють здійснити аналіз інтенсивності (амплітуди) цих повернених сигналів. Інтенсивність прийнятого сигналу співвідноситься з кольоровою шкалою, де темні кольори представляють області шкіри з низьким відображенням (тобто, відсутність змін або малі зміни щільності між структурами в шкірі), а світлі кольори представляють області з сильними відображеннями (тобто, значні зміни у щільності між структурами). Зазвичай епідерміс дає високу інтенсивність (біле/жовтувате), а дерма - суміш багатьох кольорів. Бал колагену розраховується, як середня інтенсивність (= уточнена амплітуда) від прийнятого ультразвукового сигналу всередині області дерми (або, як альтернатива, всередині «червоно-сітчастої» області, яка визначається червоно-сітчастими лівим/правим курсорами). Це вимірювання базується на великому напрямку досліджень, що мають відношення до ультразвукового сканування шкіри на рівні колагену (De Peralta та ін., 1989 Assessment of aging of the human skin by In vivo ultrasonic imaging. J Invest Dermatol. 93, 621-625). Інтенсивність при вимірюваннях за допомогою DermaLab® має діапазон 0 - 255, при цьому рівні вище 150 є практично недосяжними, оскільки дерма ніколи не може дати такий сильний відгук (це було б повністю висвітлене зображення). Бал колагену тому ділиться на 1,5 та обрізується на 100. Зазвичай бали знаходяться у діапазоні від 5 до 65 пунктів. Підвищення балів інтенсивності на 10 пунктів як результат використання косметичних продуктів розглядається, як великий терапевтичний ефект.

Датчик еластину в DermaLab® - це датчик еластичності з чашковою присоскою. Для гарантії одержання неспотворених даних, DermaLab® має легкий датчик, який, коли кріпиться до шкіри за допомогою двосторонньої клейкої стрічки, усуває артефакти руху при утриманні датчику. Блок допускає регулювання потоку повітря згідно з ділянкою вимірювання, і реальним станом шкіри. Після розміщення датчику, негативний тиск підіймає шкіру та диференційний негативний тиск, який необхідний для підняття шкіри на задану відстань, використовується як вступний для обчислення модулю Юнга (E). Представлені два додаткових параметри для опису еластичності шкіри: час ретракції (R) та в'язкоеластичність (VE), параметр, що поєднує фазу підняття та ретракції в одному числі. I (VE)-бал, і (E)-бал - це функціональні параметри еластичності шкіри.

Композиція для місцевого застосування, що містить сполуку згідно з даним винаходом, готувалася згідно з наступним протоколом. 40 мл JR101s було додано до 4 літрів олії (жожоба або оливкова олія), що дало «продукт А». Продукт А - це розбавлення JR101s у співвідношенні 1/100, з настоюванням (як опція) протягом 2-3 тижнів. (Перемішування суміші 5 хвилин кожний день). Продукт А після настоювання містить дві фази (масляна + водна), відновлена масляна фаза. Після аналізу виходить, що 90 % всього синтезованого JR101s представлено у масляній фазі.

Підготовка композиції для місцевого застосування приведена у Таблиці 2.

Учасникам пояснили, як застосовувати косметичний продукт. Кожний учасник застосовує продукт два рази на день та не використовує будь-які інші косметичні продукти протягом дослідження, окрім натурального лосьйону. Була зроблена фотографія обличчя кожного учасника, одна фронтальна фотографія, та дві бокові фотографії (праворуч та ліворуч). Потім були виміряні рівні колагену та еластину за допомогою DermaLab® Combo. Учасникам роздали флакони косметичної композиції (50 мл), кількість якої вистачає на місяць. Після кожного місяця учасник повинен повернутися і зробити ще один набір фотографій обличчя, виміряти рівні колагену та еластину, і також отримати додатковий крем.

Вимірювання завжди починалося з ультразвукового датчику для перевірки рівнів колагену. Рівні колагену перевірялись у трьох різних місцях на шкірі, одне на чолі, одне на щоці та одне на підборідді. Датчик розташовувався на конкретній частині шкіри, та робився ультразвуковий знімок. Одержана картинка шкіри, рівно як і бал інтенсивності колагену, зберігались у пам'яті машини. Після цього рівні еластину вимірювались з використанням датчику еластичності на двох місцях шкіри, а саме, щока та підборіддя. На шкіру розміщувалася чашкова присоска та

здійснювалося розтягнення за допомогою насосного механізму DermaLab®. У пам'яті машини зберігалися різні бали еластичності. Ці вимірювання використовувались для аналізу даних.

Приклад 2:

Для цілей аналізу учасники були розділені на чотири різні вікові групи. У першій групі учасники були молодше 55 років. У другій групі учасники мали вік у межах 55-64 роки. У третій групі їм було від 65 до 74 років, а в четвертій їм було від 75 років.

Для оцінки рівнів колагену було здійснено 5 вимірювань (час вимірювань: початок, 1 місяць, 2 місяця, 3 місяця, 4 місяця) на трьох місцезнаходженнях на шкірі (область вимірювання: чоло, щока, підборіддя), із повторюванням при варіаційному аналізі вимірювань (ANOVA) при бали колагену як залежній змінній. Важливо, що був значний основний ефект часу при F-критерії $F(4,92)=8,91$, $p<0,001$. Більш конкретно, був значний лінійний тренд, $F(1,23)=55,91$, $p<0,001$. Звичайно, при статистичному аналізі необхідне специфічне випробування, F-критерій, який зазвичай використовується для аналізу основних ефектів. Він аналізує середній бал в одній конкретній групі (у даному випадку, бали на початку) і те, як саме вони відрізняються від іншої групи. Зробивши це для декількох груп (у цьому випадку бали на початку місяця 1, місяця 2 і т.д.), ви використовуєте F-критерій, який повертає питома значення.

Якщо значення дорівнює 0, значить ефекту нема. Значення 4 і 92 вказують ступені варіювання самого випробування. Важливо знати, що р-величина - це вид балу ймовірності. За допомогою F-критерію можна бачити, наскільки великою є ймовірність одержання цих балів, якщо нема покращення, р-значення 0,05 означає, що існує 96 % ймовірності, що бали учасника між часом вимірювання 1 та часом вимірювання 2 будуть відрізнятися. Зазвичай приймається, що ефект є значим, якщо р-значення менше, ніж 0,05. $p<0,001$ означає, що ми маємо ймовірність 99,9 %, що бали будуть вищими при наступних вимірюваннях (пізніше, ніж попередні). Зрозуміло, що все це є справедливим для даного винаходу.

Бали колагену в учасників були значно вищими після чотирьох місяців застосування крему (середній бал еластичності (Mes) = 41,9, стандартне відхилення (SD) = 3,6), ніж на початку випробування (середній бал еластичності (Mes) = 28,1, стандартне відхилення (SD) = 1,6). Для ясності, (Mes) - це середній бал інтенсивності колагену, а (SD) - це його середнє відхилення. Середні бали колагену з усередненням по всіх випробуваних областях підвищились на чотири пункти після одного місяця використання крему, на вісім пунктів після двох місяців, на чотирнадцять пунктів після трьох місяців, і на п'ятнадцять пунктів після чотирьох місяців.

Основний ефект області вимірювання також досяг значущості, $F(2,46) = 18,95$, $p<0,001$. Бали колагену були вищими в районі підборіддя (середній бал еластичності (Mes) = 45,3, стандартне відхилення (SD) = 2,8), ніж на чолі або на щоці (чоло: середній бал еластичності (Mes) = 29,6, стандартне відхилення (SD) = 1,3; щока: середній бал еластичності (Mes) = 33,9, стандартне відхилення (SD) = 1,8). Ефект взаємодії час × місце, проте, не був значим, $F(8,184) = 0,97$, $p=0,46$, доводячи, що крем діяв у одному й тому ж напрямку на всіх місцях обличчя. Середні бали для різних областей можна знайти в Таблиці 2.

Таблиця 2:

У таблиці 2 наведені середні бали колагену (і стандартні відхилення) на початку дослідження, і після одного, двох, трьох і чотирьох місяців, для різних областей вимірювання.

«Mes» означає «середній бал еластичності»

«SD» означає «стандартне відхилення»

	Початок		1 місяць		2 місяця		3 місяця		4 місяця		Відмінність	
	Me s	S D	Me s	S D	Me s	S D	Me s	S D	Me s	S D	Mes	SD
Чоло	23	2	28	4	29	3	32	3	36	4	13*	3
Щока	27	2	29	2	35	4	37	3	42	5	15*	3
Підборіддя	35	2	39	4	43	4	59	3	59	6	15*	4

* Значуще при $p<0,05$

Потім провели ANOVA, куди ми включили змінну вікової групи, з включенням як міжсуб'єктний фактор. Ефект часу залишався значущим, $F(4,80) = 6,71$, $p<0,001$. Проте, не було основного ефекту вікової групи. $F(3,20) = 0,19$, $p=0,90$. В учасників не було значно менших балів

колагену залежно від їх віку. Це могло бути наслідком малого числа учасників і неоднорідності зразків. Не було ефекту взаємодії Час × Вікова Група (див. Фігура 3), і не було будь-якого іншого значущого ефекту взаємодії, $F_s < 1$, $p_s > 0,50$. Ефект часу, проте, був значущим у всіх чотирьох із вікових груп, тим самим показуючи, що, при тому, що мались невеликі відмінності по балах, терапія виявилася ефективною для всіх зразків.

Для оцінки еластичності шкіри було здійснено 5 вимірювань (час: начало, 1 місяць, 2 місяця, 3 місяця, 4 місяця) на двох областях шкіри (область вимірювання: підборіддя, щока), з повторенням двічі (бал: E, VE), з повторенням при варіаційному аналізі вимірювань (ANOVA) по балах еластичності. Важливо, що був значний основний ефект часу при F-критерії $F(4,96)=8,02$, $p < 0,001$. Знову спостерігався значний лінійний тренд, $F(1,24)=27,87$, $p < 0,001$. Бали еластичності були значно вищими через чотири місяці після застосування препарату для зовнішнього застосування (крем) (середній бал еластичності (Mes) = 3,55, стандартне відхилення SD = 0,3), ніж на момент початку випробування (середній бал еластичності (Mes) = 2,75, стандартне відхилення SD = 0,3). Середні бали еластичності з усередненням по обох перевірених областях збільшились на 0,3 пункту після одного місяця використання препарату для поверхневого застосування (крем), на 0,7 пункту після двох місяців, на 0,7 пункту після трьох місяців і на 0,8 пункту після чотирьох місяців.

Також був значущий основний ефект балу, VE-бали є нижчими, ніж E-бали. Проте, не було основного ефекту місця. Більш важливо, ефект взаємодії час × місце не був значущим, і не було ефекту взаємодії трьох факторів, $p_s < 0,50$. Середні бали для різних областей можна знайти в Таблиці 3.

Таблиця 3.

У таблиці 3 надані середні бали еластичності та стандартні відхилення на початку дослідження й через один і два місяця для різних областей вимірювання. «Mes» означає «середній бал еластичності» «SD» означає «стандартне відхилення» (E) - це модуль Юнга, (VE) - це в'язкоеластичність.

	Початок		1 місяць		2 місяця		3 місяця		4 місяця		відмінність	
	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD
VE-щока	0,8	0,2	1,2	0,4	1,3	0,1	1,2	0,3	1,3	0,4	0,5	0,3
E - щока	4,4	1,1	4,6	1,0	5,2	1,0	5,1	0,6	5,5	0,9	1,1*	1,0
VE - підборі для	0,7	0,1	0,8	0,2	1,1	0,3	1,1	0,1	1,1	0,3	0,4	0,2
E - підборі для	5,1	0,9	5,4	1,0	6,1	1,3	6,1	1,0	6,3	1,2	1,2*	1,1

* Значуще при $p < 0,05$

Відповідно до аналізу балів колагену, провели ANOVA, з використанням змінної вікової групи як міжсуб'єктний фактор. Ефект часу знову був значущим, $F(4,84) = 8,56$, $p < 0,001$. Не було основного ефекту вікової групи. $F(3,21) = 1,78$, $p > 0,18$. В учасників не було значно менших балів еластину залежно від їх віку. Це могло бути наслідком малого числа учасників і неоднорідності зразків. Важливо, що не було ефекту взаємодії Час × Вікова група, $F(12,84) = 0,87$, $p = 0,58$. Інтервенція не дала диференційного ефекту щодо віку учасників.

Знімки колагену шкіри показані на фігурі 1 і на фігурі 2. Згідно з даними, зображення після лікування показують значно збільшену інтенсивність. Виходить, що в дермі шкіри присутні більше переплетених волокон колагену. Також плями, що представляють колаген, здаються більш з'єднаними та такими, що знаходяться ближче до епідермічного шару.

Очікується зменшення лицьових зморшок, але це не могло бути точно оцінене з використанням фотографій обличчя учасників. Необхідні додаткові дослідження.

Ріст волосся оцінювався в учасника 85-ти років, який на момент дослідження страждав від втрати волосся та стоншення волосся. Ця людина застосовувала препарат для місцевого застосування (крем) на шкірі голови спереду, на її чолі протягом 6 місяців. Подальший аналіз показав повернення здорового й товстого волосся вже через три місяці.

5 Чоловіки з DHT за причини стоншення волосся застосовували спрей на основі композиції згідно з даним винаходом (JR101) протягом 2 місяців, на область стоншення на шкірі голови ззаду. Почало зростати більш товсте волосся, більш рясно, через 2 місяці.

Опіки шкіри оцінювались на лаборанті, який обпік обидві руки. Одну руку лікували протягом одного місяця за допомогою композиції, згідно з даним винаходом (JR101), а другу ні. Через 10 один місяць на руці, яку лікували JR101, утворилася нова гладка шкіра. На другій руці замість цього утворилися затверділості.

Обговорення

У процесі чотирьохмісячного дослідження рівні колагену та еластину в шкірі перевірялись разом із ефективністю сполуки, згідно з даним винаходом (JR101), у композиції для місцевого застосування (крем), за самими цими рівнями. Результати показують, що композиція для 15 місцевого застосування є високоефективною при стимулюванні рівнів колагену та еластину в шкірі, за цілим рядом різних місць на обличчі. Ефекти на шкірі, як представляється, зберігаються щонайменше протягом перших двох місяців, і, як представляється, спостерігаються у всіх вікових груп. Ефект за рівнями колагену після двох місяців має порядок 20 пунктів інтенсивності, що відповідає 30 % збільшенню колагену порівняно з вихідною відміткою. Після чотирьох місяців, збільшення становило до 15 пунктів, або 55 % збільшення колагену порівняно з вихідною відміткою. Ефекти за рівнями еластину після двох місяців мають порядок 0,7 пункту еластичності, що відповідає 25 % збільшенню еластину порівняно з вихідною відміткою. Після чотирьох місяців, рівні еластину піднялися на 28 % порівняно з вихідною 25 відміткою.

Ефект по зменшенню зморшок від використання композиції для місцевого застосування повинен прослідкувати за таким збільшенням рівнів еластину та колагену. Це повинно початися негайно після початку лікування, проте, оскільки волокна колагену створюються в шкірі, буде 30 потрібен певний час, щоб такі волокна з'єдналися і досягли поверхні шкіри. Великий ефект на шкірі повинен бути очевидним через приблизно три-чотири місяці.

Приклад 3:

Двадцять добровольців (8 жінок) брали участь у цьому дослідженні. Середній вік учасниць був 54 роки (SD=11 років). Учасниці не піддавалися трансплантації волосся і мали нормальне харчування та нормальний режим сну.

35 Учасниці спочатку прочитали та підписали форму інформованої згоди, з якої вони отримали інформацію про продукт регенерації волосся. Вони отримали інформацію про те, що цей продукт JR101s був розроблений для збільшення росту волосся, що він базується на натуральних сполуках, і що використання продукту не призводить до несприятливих побічних ефектів. Учасниці отримали вичерпні інструкції на предмет того, як використовувати цей 40 продукт, та їх попросили наносити продукт щонайменше один раз на день на шкіру голови та не використовувати ніяких інших продуктів для росту або регенерації волосся протягом дослідження.

Для вимірювання росту волосся, товщини волосся та відновлення кольору, учасниці щомісяця проходили сеанс перевірки на предмет прогресу. Під час такого сеансу робились 45 фотографії для вимірювання та враховування фактичного збільшення волосся, а також заповнювались анкети на предмет зазначання ефекту від застосування продукту.

Анкети включали в себе 14 питань та базувалися на анкетах по росту волосся Барбера (1998). Учасниці відповідали, вказуючи «так» або «ні» по кожному з питань. Перші два питання були: «Чи помітили ви ріст нового волосся протягом минулого місяця?» і «Чи помітили ви ріст 50 нового волосся з початку лікування?». Наступні два питання містили те ж питання, але про втрату волосся: «Чи помітили ви нову втрату волосся протягом останнього місяця/з початку лікування?». Шосте питання було: «Чи помітили ви втрату волосся у більшій мірі, ніж раніше, з початку лікування?». Далі учасниці відповідали на питання: «Чи помітили ви, що ваше волосся здається більш товстим протягом останнього місяця/з початку лікування?» і «Чи помітили ви, 55 що ваше волосся здається більш здоровим протягом останнього місяця/з початку лікування?». Десятим і одинадцятим питаннями в учасниць цікавилися, чи дійсно волосся здавалося менш ламким протягом останнього місяця/з початку лікування. Нарешті, задавалися питання на предмет того, чи помітили вони, що колір волосся став більш насиченим, або що воно стало менш сивим/білим протягом останнього місяця/з початку лікування.

Питання стосувалися цілого ряду проблем, і вони були спрямовані на виявлення помітних відмінностей, і протягом останнього місяця, і з початку лікування. По-перше, обговорювалися результати по росту волосся та по втраті волосся. Потім обговорювалися результати, які стосувалися здоров'я, міцності й товщини волосся. Нарешті, обговорювалися свідчення про зміну кольору.

Ріст волосся вивчався за допомогою двох різних питань. На фігурі 26 представлені дані по помітному росту волосся, по росту волосся і протягом останнього місяця, і з початку лікування. Після 1 місяця лікування, 47 % учасників помітили ріст нового волосся. Після 6 місяців лікування, 94 % учасників помітили ріст нового волосся.

Питаннями щодо втрати волосся учасники опитувались на предмет того, чи помічали вони, щоб нове волосся випадало, і чи не збільшувалася втрата волосся з початку лікування. Протягом всього курсу лікування, 14 % учасників помітили, що деяке нове волосся випало. 20 % учасників вказали, що у певний момент під час лікування вони помічали збільшення випадання волосся після лікування. Додаткові питання вказували, що учасники відчували, що ця втрата волосся відбувалася через те, що більш здорове волосся займало місце старого, крихкого волосся.

Фігура 27 показує відповіді на питання щодо нової втрати волосся протягом останнього місяця, і додаткової втрати волосся з початку лікування. Зауважимо, що дані по двом пацієнтам із облісінням не були враховані ані по цим питанням, ані по будь-яких наступних питаннях.

Питання щодо здоров'я волосся, товщини та крихкості волосся призвели до схожих відповідей для всіх учасників, що припускає, що вони відчули, що їх волосся стало більш здоровим, товстим і менш крихким.

Приблизно 85-92 % учасників відзначили покращення здорового стану волосся, волосся стало більш товстим і менш крихким, під час лікування (Фігура 28).

Останнім питанням в учасників запитували, чи помітили вони, що колір волосся став більш насиченим (тобто стало менше білого/сивого волосся). Для аналізу відповідей на ці питання ми лише використовували дані учасників, у яких було біле/сиве волосся перед початком лікування. Результати показують, що всі учасники з білим/сивим волоссям помітили значне підвищення насиченості кольору під час курсу лікування (Фігура 29).

У кожного учасника було вибрано одне конкретне місце для аналізу росту волосся. Зазвичай, це була пляма облісіння або пляма стоншеного волосся. Ріст волосся вимірювався за допомогою підрахунку та оцінки загальної кількості товстого/тонкого волосся на такій конкретній плямі, базуючись на аналізі цифрової фотографії.

Першим аналізом був аналіз даних по лисим учасникам, що включає в себе дані по пацієнтах з облісінням. В середньому, ці дані ясно свідчать про те, що і тонке волосся, і більш товсте волосся несподівано почало зростати в учасників, у яких не було волосся на обстежуваному місці (Фігура 30).

Що стосується лисіючих учасників, ми досліджували відсоткове збільшення всього волосся. Ці дані ясно показують помітне збільшення росту волосся. Після 6 місяців загальне збільшення становило від 3 до 4 разів як по довгому тонкому волоссю, так і по товстому волоссю (Фігура 31).

Аналіз даних і по тонкому, і по товстому волоссю ясно показує, що учасники з тонким волоссям мають значне збільшення кількості товстого волосся (Фігура 32).

Базуючись на результатах анкет, дані по учасникам із білим/сивим волоссям ясно свідчать про те, що колір волосся учасників стає більш насиченим. (Фігура 33).

Дані, одержані за допомогою анкет, й аналізи фотографій, ясно свідчать про те, що композиція, яка містить сполуку з формулою (I), згідно з даним винаходом, є високоефективною при відновленні росту волосся. Дані передбачають, що застосування композиції, що містить сполуку з формулою (I), згідно з даним винаходом, на шкірі голови призводить до значного збільшення загальної кількості волосся, навіть в учасників, у яких в обстежуваному місці зовсім не було волосся, і в учасників, у яких був клінічний стан повного облісіння. На додаток, результати передбачають, що формула здатна оживляти волосся, роблячи волосся більш товстим та більш здоровим, а також з його початковим кольором. Разом, ці результати передбачають регенерацію волосся та клітин, що залучені у цикл росту волосся.

Проте, зрозуміло, що мають місце деякі індивідуальні відмінності ефекту від лікування. Тобто, не всі учасники показали однакове збільшення росту волосся та покращення стану волосся. Це може бути результатом цілого ряду різних факторів, могли позначитися фактори стресу і фактори харчування.

На закінчення, метою даного дослідження було перевірити, чи дійсно застосування лосьйону на основі формули HRF1 значно змінить ріст волосся. Аналізувалися результати,

одержані протягом періоду більше шести місяців. Ці результати припускають, що композиція, яка містить сполуку з формулою (I), згідно з цим винаходом, є високоефективною при збільшенні росту волосся.

Приклад 4:

- 5 Одна жінка з ломкими нігтями та давньою проблемою з грибок нігтів лікувала нігті на нозі два рази на день протягом періоду в один місяць. Нігті стали міцнішими та більш блискучими, а грибок на великому пальці ноги поступово зник. Через один місяць великий палець ноги був повністю вилікуваний від грибка.

Експериментальні дані.

- 10 Підготовка крему (косметика та терапія):

Крем з JR101s як активний інгредієнт/продукт для пілотного виробництва виготовлявся згідно з наступним протоколом: підготовка на олії:

Приклад розведення 1/100:40 мл (JR101s з домішками) + та 4 літри олії (наприклад, жожоба або оливкова) = продукт А.

- 15 Один спосіб приготування - це збовтування або сильне перемішування JR101s і масляної основи для одержання масляного продукту А, який формує основу будь-якого типу для місцевого застосування.

Інший альтернативний спосіб підготовки - це мацерація сполуки JR101s на масляній основі. Мацерація - це добре відомий процес. Переважний спосіб мацерації - це додавання сполуки JR101s до масляної основи при згаданому співвідношенні та збовтування 5 хвилин на день протягом 2-3 тижнів при кімнатній температурі. Сполука JR101s оптимально перемішується з масляною основою та очищається.

- 20 Фахівці в даній області техніки розуміють, що після мацерації продукт А має дві фази (верхня фаза: масляна фаза + нижня фаза: водна фаза). Після цього фахівці в даній області техніки скористаються очищеною, масляною фазою процесу мацерації. Мацерація дає трохи більш очищений продукт, але це не суттєво з точки зору ефективності кінцевого продукту, оскільки ніякі токсичні речовини не потрапляють на шкіру.

Нижченаведений протокол ілюструє деякі можливі суміші крему на основі JR101s, у діапазоні від крему на дуже масляній основі для застосувань на шкірі до спрею на більш водянистій основі для застосувань для росту волосся, при тому, що JR101s змішується з масляною основою або ж формує, після мацерації, суміш з масляною основою.

Таблиця 4:

Інгредієнти крему	Загальний діапазон (вагові %)	Переважає значення (вагові %)	Пілотне виробництво 100 літрів крему згідно з даним винаходом
Вода	0-99,9	57	57
JR101s (чиста або мацерована)	0,1-99,9	13	13
Підходящий засіб транспортування = масляна основа (наприклад, олія жожоба або оливкова олія)	0-99,9	7	7
Емульгатор (наприклад, tefose® 2000)	0-50	3	3
Пропіленгліколь	0-99,9	20	20
Загалом		100	100

- 35 Порівняльне дослідження відновлення колагену між композицією для місцевого застосування (крем) + JR101s і композицією для місцевого застосування (крем) без JR101s (плацебо).

Таблиця 5:

Композиція для місцевого застосування	% відновлення колагену від 6 до 48 місяців	% росту волосся від 6 до 48 місяців	% відновлення шкіри від 6 до 48 місяців
Крем (масляна основа + JR101s при 13% за вагою)	(45-100)±10	(65-90)±12	(80-95)±12
Крем (масляна основа без JR101s) = плацебо	(10-12)±15	(7-9)±10	(15-18)±19

Результати порівняльного дослідження відновлення колагену (композиція для місцевого застосування з JR101s та без JR101s (плацебо)) наведені в таблиці 5, перше значення у дужках відповідає 6 місяцям лікування, а друге - 48 місяцям лікування, і 100 % відновлення колагену або шкіри відповідає повному колагену у шкірі, а 100 % росту волосся відповідає наявності волосся довжиною від 2 до 6 см. У таблиці 5 як масляна основа використовувалась оливкова олія.

На закінчення, ефект росту волосся та відновлення шкіри безпосередньо пов'язані з відновленням колагену. Сполука JR101s робить позитивний вплив на відновлення колагену.

Плацебо-випробування в таблиці 5 з використанням тільки масляної основи (оливкова олія або олія жожоба) показує коливання рівнів колагену, але без тенденції до підвищення, та підтверджує вплив JR101s на відновлення колагену. Зрозуміло, що дослідження з плацебо показує деяке відновлення колагену, але завдяки стандартній варіації, воно також показує, що суб'єкти втратили колаген. Це цілком нормально, оскільки рівні колагену коливаються вгору та вниз залежно від впливу зовнішніх факторів, таких як сонце (УФ), стрес і харчування. Стандартні відхилення (\pm) це і відображають. Таким чином, неочікуваний ефект (% відновлення колагену та % росту волосся від 6 до 48 місяців) має місце тільки завдяки активній сполуці з формулою (I), згідно з даним винаходом, тобто JR101s.

Фахівці у даній області техніки розуміють, що результати, які згадані в таблиці 5 (при використанні JR101s з масляною основою) неможливо одержати простим масажем шкіри голови. Результати, які одержані простим масажем шкіри голови, були б подібні, або навіть гірші, ніж результати, які були отримані з використанням плацебо.

При тому, що винахід описано у поєднанні з конкретними варіантами його здійснення, зрозуміло, що численні альтернативи, модифікації та варіанти будуть очевидні для фахівців в даній області техніки. Відповідно, винахід охоплює всі такі альтернативи, модифікації та варіанти, які знаходяться у рамках обсягу даного винаходу у тому вигляді, як це описано у формулі винаходу, що додається.

Бібліографія:

- [1] Ulf Peters: Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, the University of Tennessee, Knoxville, August 2002
- [2] Gert Köbrich: Bredt Compounds and the Bredt Rule. Angew. Chem. Internat. Edit 1973
- [3] A study of the effects of Strain on the Structure and Reactivity of Bridgehead Olefins: Lease, T.G., et al J Am Chem Soc 1993
- [4] Wilhelm F. Maer and Paul von Ragué Schleyer: Evaluation and Prediction of the stability of Bridgehead Olefins. J. Am Chem Soc 1981, 103, 1891-1900
- [5] Stephen L. Mayo et al: DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulation. J. Phys Chem. 1990, 94, 8897-8909.
- [6] Bartlett S, Bolt A, Ironmonger A, Joce C, Nelson A, Woodhall T. Configurational stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first configurationally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides. Chemistry. 2005 Oct 21; 11(21):6277-85.
- [7] Li Cl, Choi P. Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkanes and methyl methacrylate oligomers. J Phys Chem B. 2006 Apr 6; 110(13): 6864-70.

Curcio, N.M. & Parish, L.C. (2009). Injectable fillers: An American perspective. *Giornale Italiano di dermatologia venereologia*, 3, 271-279.

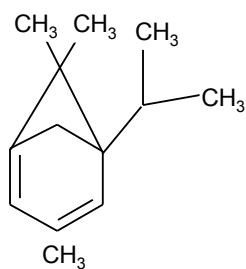
DermaLab Combo (2010). Cortex Technology, Denmark.

De Rigo, J., Escoffier, C., Querleux, B., Faivre, B., Agache, P., & Lévêque, J.J. (1989).

5 Assessment of aging of the human skin by In vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol.* 93,621-625.

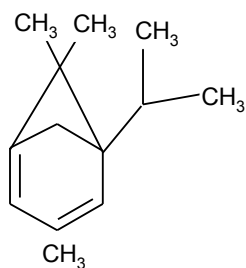
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10 1. Сполука формули (I)



Формула (I).

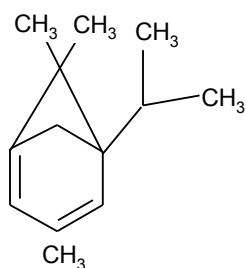
15 2. Сполука формули (I)



Формула (I)

або фармацевтично придатна сіль для використання як медикаменту.

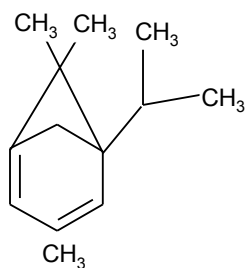
20 3. Сполука формули (I)



Формула (I)

або фармацевтично придатна сіль, що використовується для попередження або лікування шкіри людини від термічних і/або хімічних опіків або ошпарювань і/або облісіння.

25 4. Композиція, яка містить щонайменше придатний засіб транспортування та ефективну кількість сполуки формули (I)

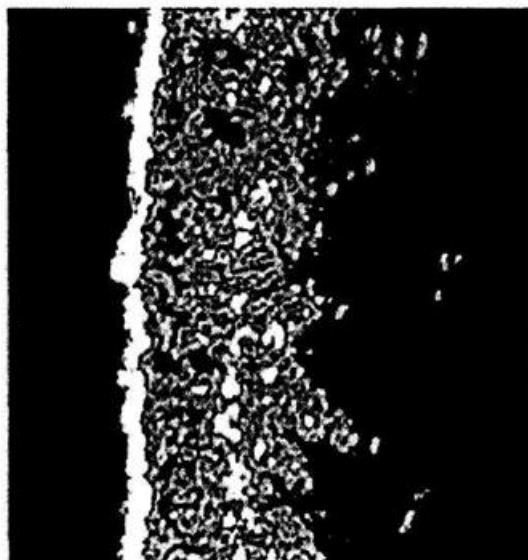


Формула (I).

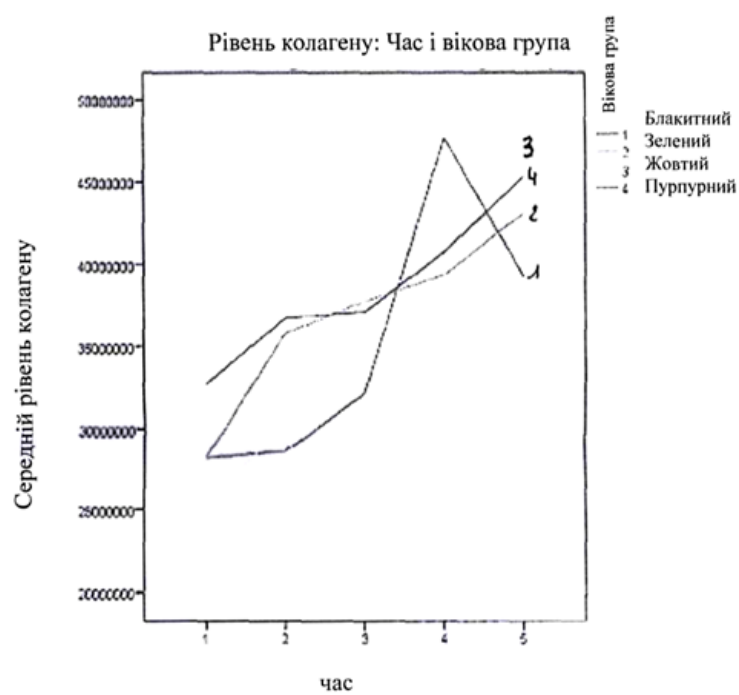
5. Композиція за п. 4, яка характеризується тим, що містить від 0,001 до 99,9 % за вагою, переважно від 0,1 до 99,9 % за вагою, більш переважно від 0,1 до 50 % за вагою, найбільш переважно від 0,1 до 20 % за вагою, ще більш переважно від 0,1 до 15 % ефективної сполуки формули (I).
- 5 6. Композиція за пп. 4-5, яка характеризується тим, що придатний засіб транспортування вибраний з групи, яка складається з пальмітинової кислоти, пальмітолеїнової кислоти, ерукової кислоти, ейкозенової кислоти, докозенової кислоти, олеїнової кислоти та лінолевої кислоти.
7. Композиція за пп. 4-6, яка характеризується тим, що сполука формули (I) є сполукою для місцевого застосування проти старіння для застосування в шкірі, волоссі та нігтях людини, за визначенням включає в себе в активній формі щонайменше наступні категорії антивікових інгредієнтів: відновлення ДНК, клітинне відновлення, проти зморшок, проти почервоніння, проти пігментації, проти ураження ультрафіолетом, проти окислення, для відновлення бар'єру, характеристик пом'якшення/зволоження, колагену, проти аномальних уражень шкіри, проти грибка на нігтях і для відновлення після ураження ультрафіолетом або поєднання таких.
- 10 8. Композиція за будь-яким з пп. 4-7, яка містить:
сполуку формули (I): від 0,1 до 99,9 % за вагою;
придатний засіб транспортування: від 0 до 99,9 % за вагою;
вода: від 0 до 99,9 % за вагою;
емульгатор: від 0 до 50 % за вагою;
- 15 9. Застосування композиції за будь-яким з пп. 4-8 для підняття рівнів колагену та еластину в шкірі людини.
10. Застосування композиції за будь-яким з пп. 4-8 для росту волосся або нігтів.
11. Застосування композиції за будь-яким з пп. 4-8 для косметичного омолодження та відновлення шкіри.
- 25 12. Застосування композиції за будь-яким з пп. 4-8 для косметичного омолодження нігтів і відновлення нігтів.
13. Крем, який містить композицію за будь-яким з пп. 4-8.
14. Крем за п. 13, який використовується для косметичного або терапевтичного застосування.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

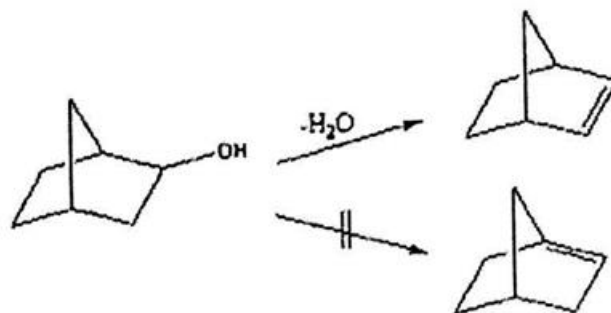


Fig. 5

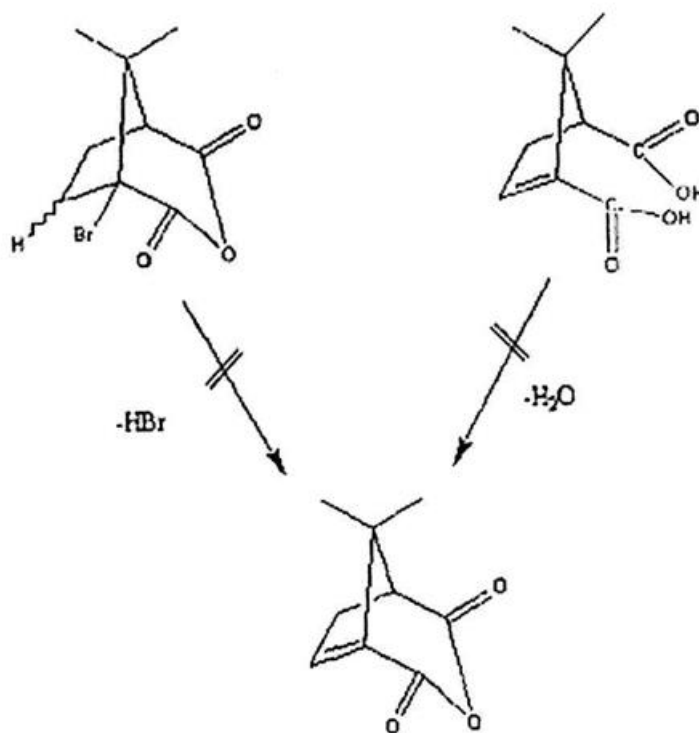
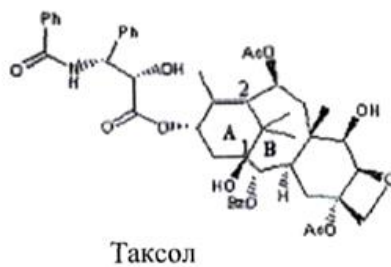


Fig. 6



Таксол

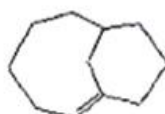
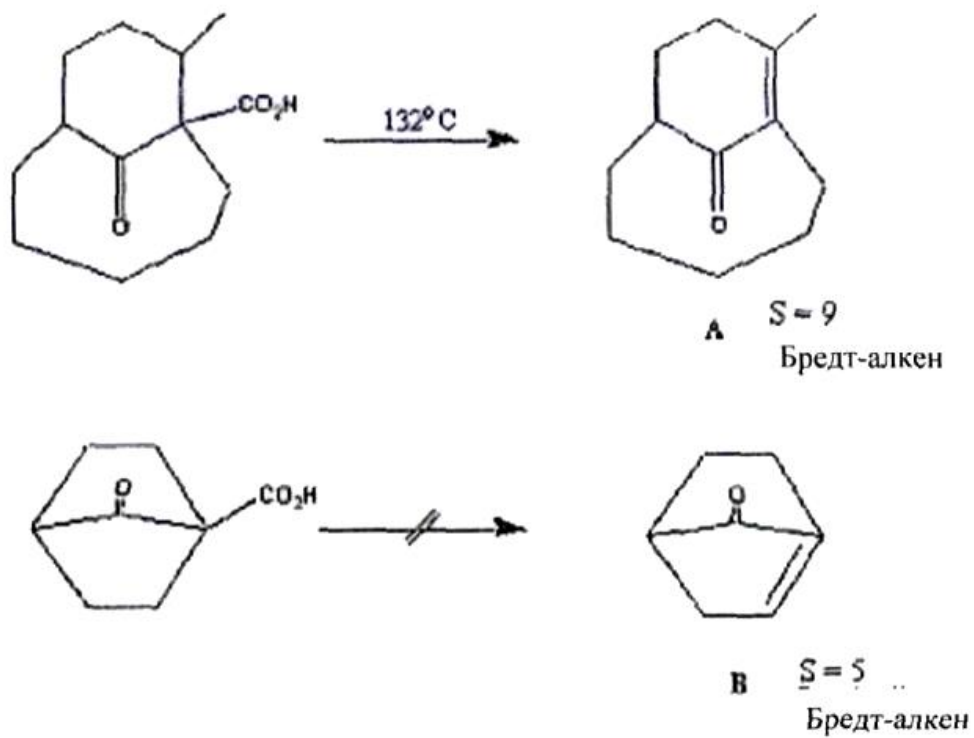
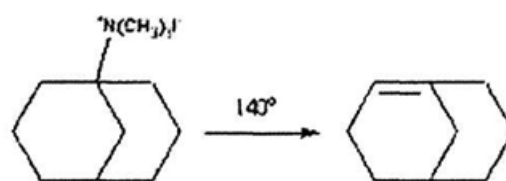


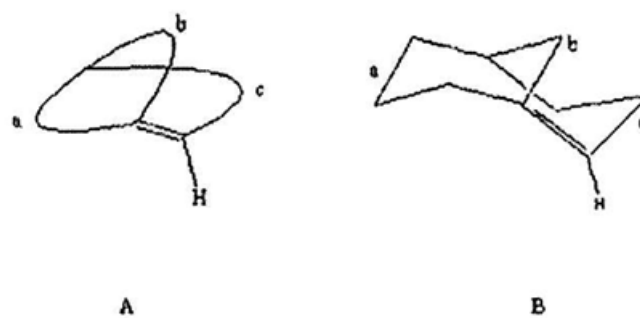
Fig. 7



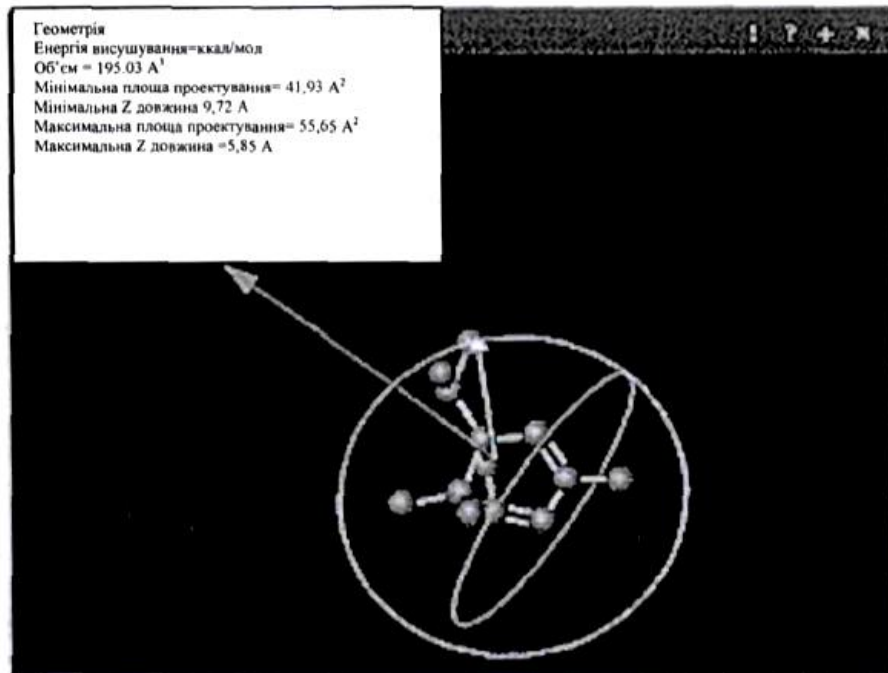
Фиг. 8



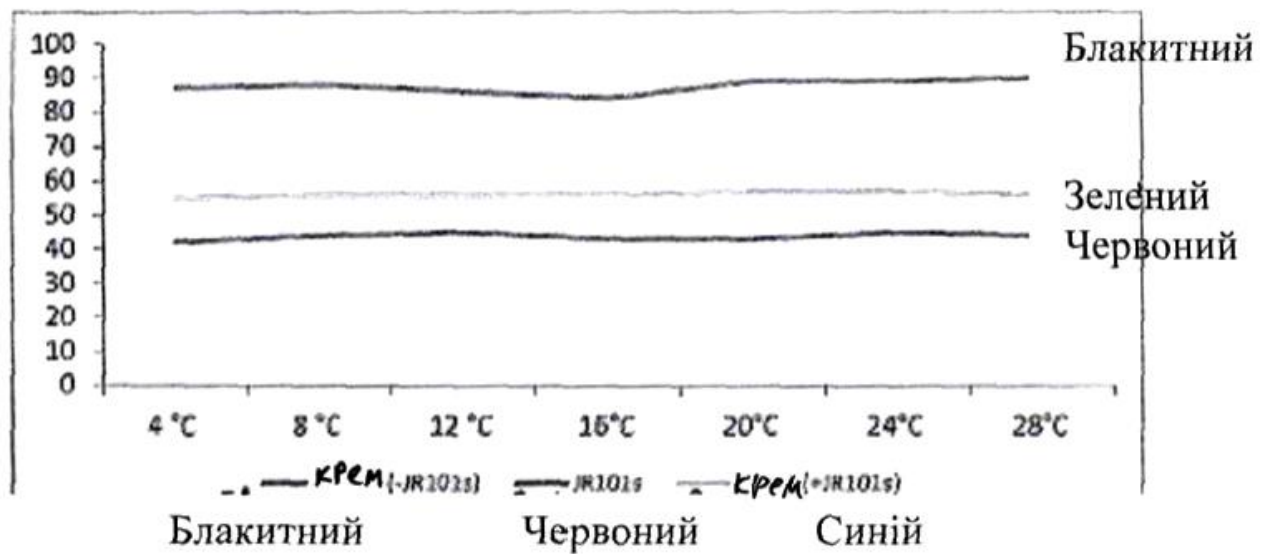
Фиг. 9



Фиг. 10



Фіг. 11



Фіг. 12



Fig. 13



Fig. 14



Fig. 15



Fig. 16



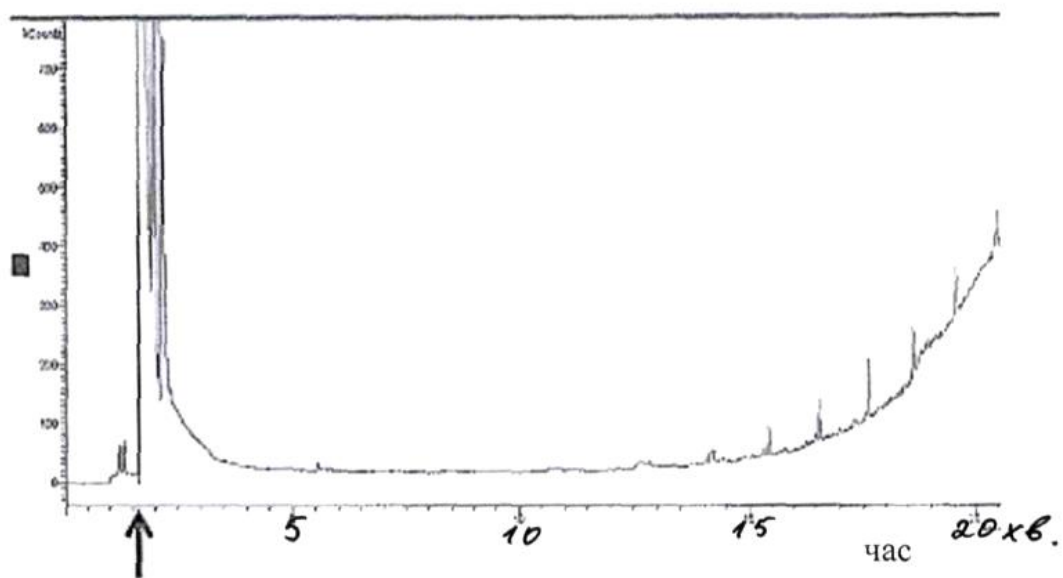
Fig. 17



Fig. 18

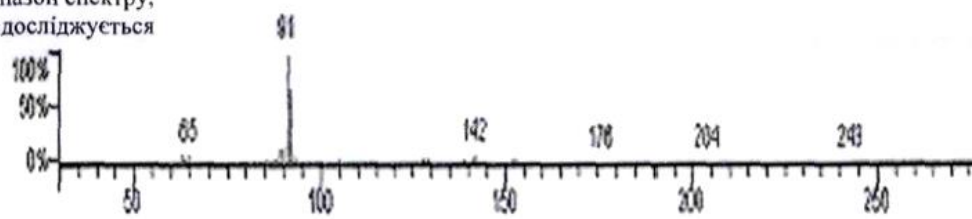


Fig. 19

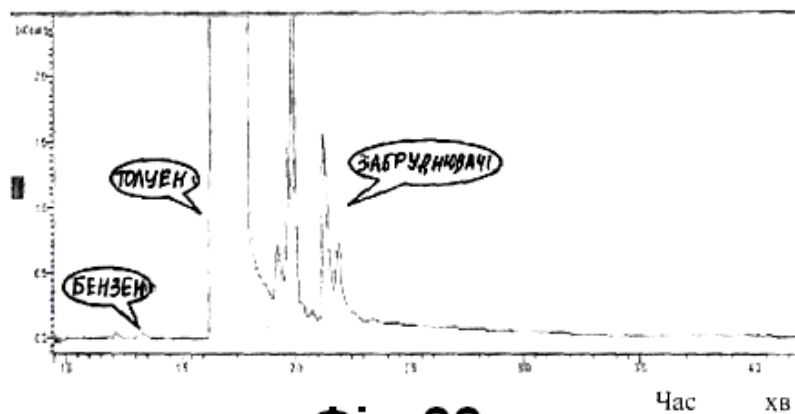


Фіг. 20

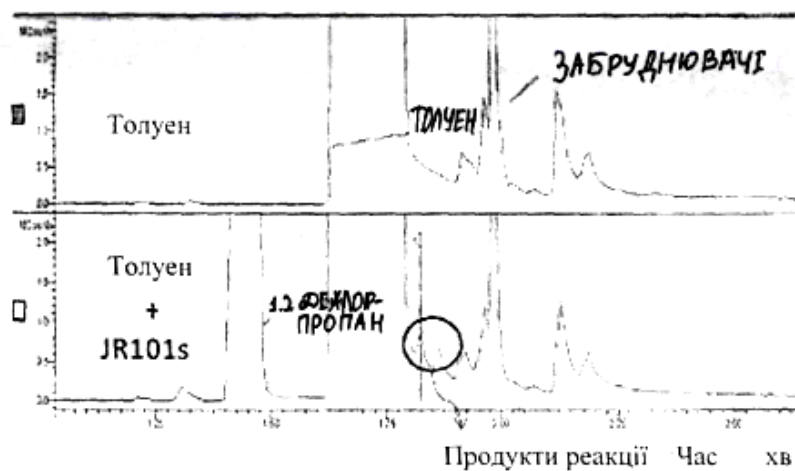
Діапазон спектру,
що досліджується



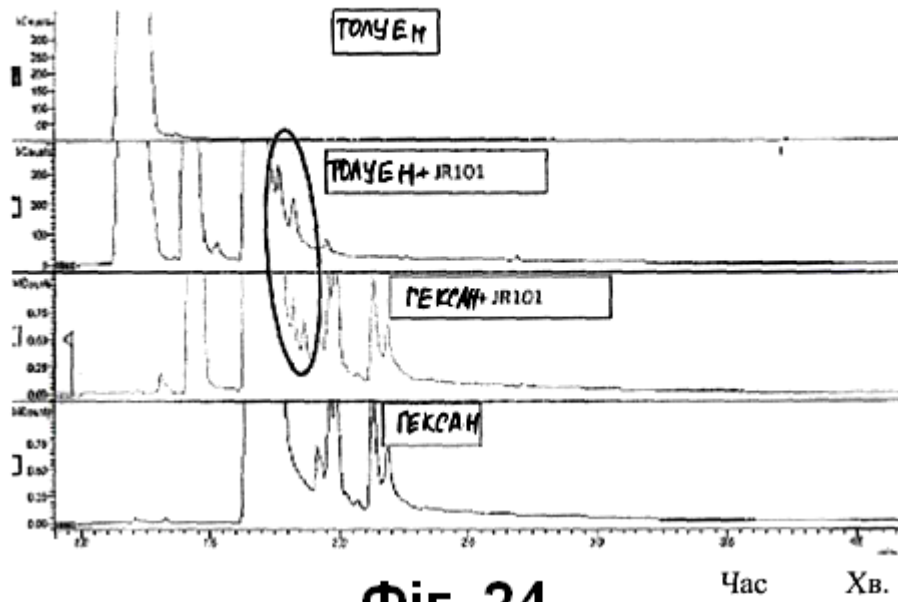
Фіг. 21



Фіг. 22

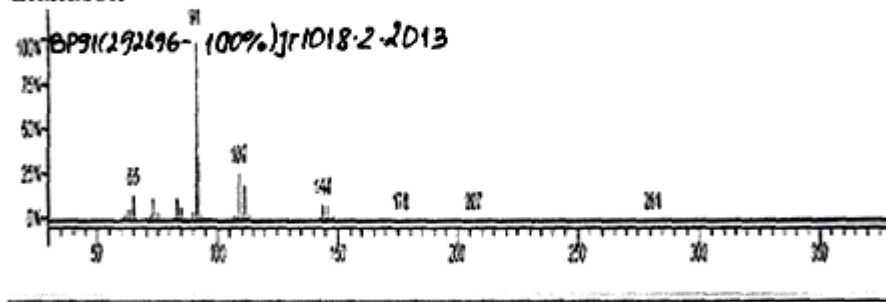


Фіг. 23



Фіг. 24

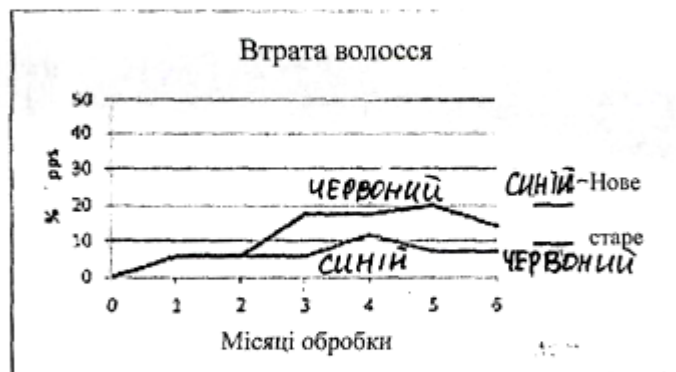
Спектральний
діапазон



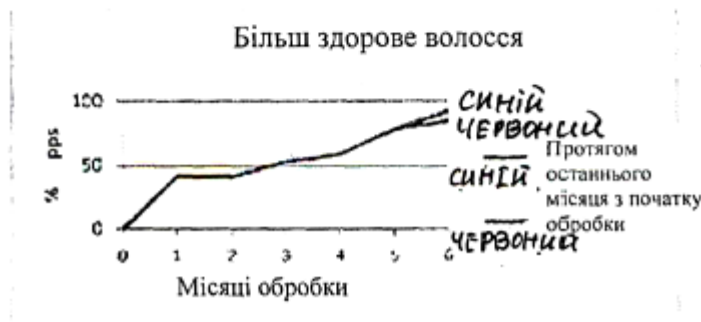
Фіг. 25



Фіг. 26



Фіг. 27

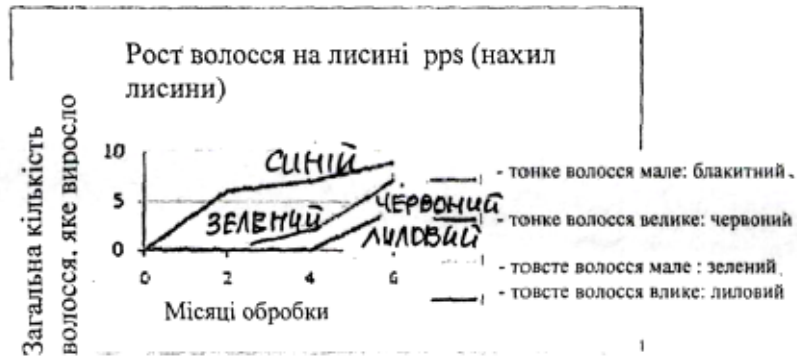


Фіг. 28

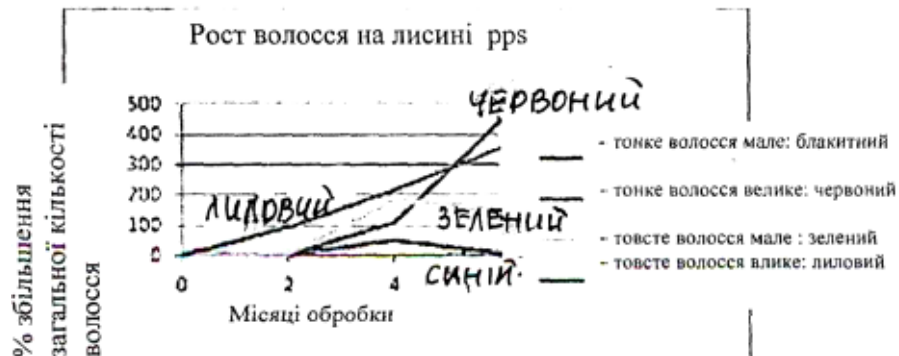


Фіг. 29

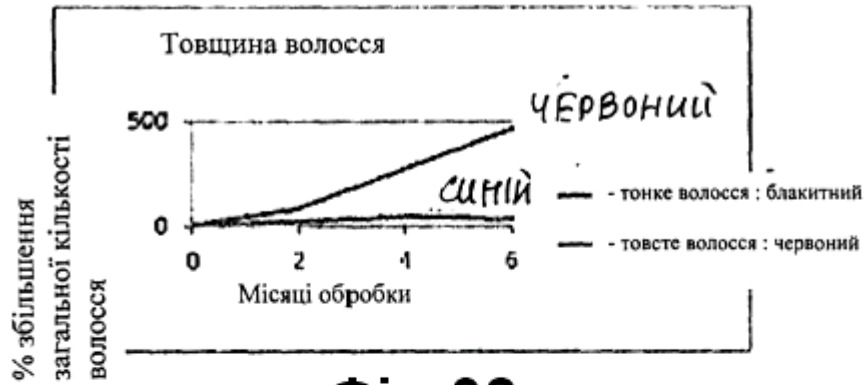
Більше кольору



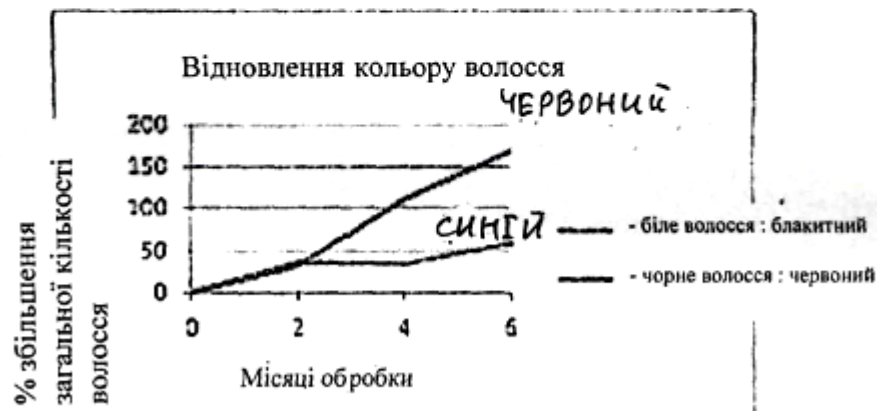
Фіг. 30



Фіг. 31



Фіг. 32



Фіг. 33

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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