



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)*A61K 9/107* (2006.01)*A61K 31/575* (2006.01)*A61P 31/04* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011139043/15, 16.02.2010**(24) Effective date for property rights:
16.02.2010

Priority:

(30) Convention priority:
18.02.2009 IN 358/MUM/2009(43) Application published: **10.06.2013 Bull. № 16**(45) Date of publication: **20.12.2014 Bull. № 35**(85) Commencement of national phase: **19.09.2011**(86) PCT application:
IB 2010/050685 (16.02.2010)(87) PCT publication:
WO 2010/095091 (26.08.2010)

Mail address:

**188663, Leningradskaja obl., Vsevolozhskij r-n, OS
Kuz'molovo, a/ja 5, E.K. Aver'janovu**

(72) Inventor(s):

**VANANGAMUDI Sulus Subramaniam (IN),
SRINIVASAN Madhavan (IN),
CHULLIEL Neelakandan Narayanan (IN),
KUPPUSAMY Senthil Kumar (IN)**

(73) Proprietor(s):

VANANGAMUDI Sulus Subramaniam (IN)**(54) PRODUCING METHOD OF CREAM CONTAINING FUSIDIC ACID**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnologies.

SUBSTANCE: invention represents a producing method of cream containing fusidic acid, which involves a stage of application of sodium fusidate as an initial active ingredient and conversion of the above sodium fusidate in situ to fusidic acid in an oxygen-free medium

by immediate addition of the acid to a cream base containing a preservative, an acid, a cosolvent, an emulsifier, a wax-like product and water.

EFFECT: obtaining cream having high stability at storage and smaller particles of an active ingredient.

9 cl, 11 tbl

Область техники

Данное изобретение относится к первичным и вторичным бактериальным инфекциям кожи, и, в частности, оно относится к способу изготовления крема, полезного при лечении этих инфекций, при этом указанный крем содержит фусидовую кислоту, которая
5 была образована *in situ* с использованием фусидата натрия в качестве исходного фармацевтически активного ингредиента (АИ).

Предпосылки создания изобретения

В настоящее время имеется много видов лечения, как местного, так и системного, первичных и вторичных инфекций кожи, вызванных грамположительными организмами,
10 такими как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp* и т.п. В композициях для местного и системного лечения бактериальных инфекций обычно используется по крайней мере один активный фармацевтический ингредиент (АИ) в сочетании с компонентом основы. При использовании в составе крема АИ обычно включают антибиотик/
антибактериальное средство, такое как фусидовая кислота и т.п.

15 В имеющихся в настоящее время кремах, содержащих фусидовую кислоту, фусидовая кислота в виде тонкоизмельченного порошка используется в качестве АИ. Малый размер частиц увеличивает ее контакт с кожей и проникновение за счет образования большой площади удельной поверхности и обеспечивает ощущение гладкости при нанесении на кожу. Однако серьезным недостатком, возникающим вследствие малого
20 размера частиц фусидовой кислоты, является то, что при этом образуется огромная площадь поверхности для контакта и реакции с молекулярным кислородом во время изготовления и обработки такого крема. Это имеет серьезные последствия для его химической стабильности и может привести к быстрому уменьшению эффективности АИ (фусидовой кислоты) в конечном составе крема.

25 Деградация вследствие окисления является главной причиной нестабильности имеющихся в настоящее время кремов. В Таблице 1 показано, что деградация в образцах АИ (фусидовой кислоты) при воздействии кислорода колебалась от 7,7% до 11% в условиях, изменяющихся от комнатной температуры до 45°C, при проведении анализа через три месяца, в течение которых они подвергались воздействию указанных условий.

30 Известно, чем больше время, в течение которого фусидовая кислота в качестве исходного АИ подвергается воздействию кислорода, тем больше будут ограничения на стабилизацию фусидовой кислоты в рецептуре. Однако отсутствуют опубликованные данные по стабильности фусидовой кислоты в течение определенного промежутка времени.

35 В качестве альтернативы фусидовой кислоте известно использование фусидата натрия при изготовлении дерматологических медикаментов для местного применения. Однако они представлены в виде мазей, а не кремов. Недостатки мазей по сравнению с кремами хорошо известны, и для местного применения, в общем случае, предпочтительней использовать кремы, а не мази.

40 Хорошо известны несколько аспектов использования фусидовой кислоты в качестве АИ:

- она является термолабильной;
- она доступна в рецептуре крема;
- ее возможно получить из фусидата натрия путем растворения последнего в водной
45 фазе и добавления к этому раствору кислоты, при этом фусидовая кислота выпадает в осадок. Однако осажденную фусидовую кислоту трудно ввести в крем, во-первых, вследствие крупного и неравномерного размера ее частиц, и, во-вторых, извлечение фусидовой кислоты из сырого слоя осадка предполагает ее высушивание и дальнейшую

обработку, которые вызывают ухудшение качества фусидовой кислоты вследствие воздействия кислорода;

- стабильность АИ в креме, содержащем фусидовую кислоту, является ненадежной вследствие термолабильности фусидовой кислоты.

5 Стабилизация лекарственных средств, содержащих фусидовую кислоту, против окисления включает соблюдение множества мер предосторожности во время ее производства и хранения. Они включают следующее:

- замещение кислорода в фармацевтических контейнерах инертными газами, такими как азот, двуокись углерода, гелий и т.п.;

10 - исключение контакта медикамента с ионами тяжелых металлов, которые являются катализаторами окисления;

- хранение АИ при пониженной температуре на протяжении всего его срока хранения перед обработкой.

На практике это означает строгий контроль во время изготовления, а также хранения 15 подобного АИ (обычно хранение осуществляется при температуре от 2° до 8°С в воздухонепроницаемых контейнерах на протяжении всего срока хранения).

Следовательно, имеется необходимость разработать способ изготовления крема, содержащего фусидовую кислоту, в котором фусидовая кислота обладала бы большей стабильностью по сравнению со стабильностью фусидовой кислоты в традиционных 20 кремах в особенности во время изготовления крема, и которая бы сохраняла бы свою стабильность на приемлемом уровне на протяжении всего срока хранения.

Цели и преимущества изобретения

Таким образом, одним предметом данного изобретения является разработка способа 25 изготовления крема, который содержит фусидовую кислоту в качестве активного фармацевтического компонента, но который имеет большую стабильность АИ по сравнению с фусидовой кислотой, изготавливаемой с использованием других способов, на протяжении всего срока хранения.

Краткое изложение сущности изобретения

В изобретении раскрывается способ изготовления дерматологического крема, 30 содержащего фусидовую кислоту, которая образуется *in situ* из фусидата натрия, используемого в качестве исходного материала, при этом фусидат натрия превращается в фусидовую кислоту в среде, не содержащей кислорода, созданной с использованием инертного газа, предпочтительно азота. Крем, изготовленный согласно способу, предложенному в данном изобретении, имеет большую стабильность при хранении, и 35 частицы АИ имеют меньший размер по сравнению с традиционными кремами, содержащими фусидовую кислоту. Крем, изготовленный согласно способу, предлагаемому в данном изобретении, содержит фусидовую кислоту в качестве АИ, которая образуется *in situ* из фусидата натрия в кремовой основе, содержащей консервант, кислоту, соразтворитель, эмульгатор и воскообразный продукт вместе с 40 водой, предпочтительно очищенной водой. Крем, изготовленный согласно способу, предложенному в данном изобретении, может, кроме того, содержать ингредиент, выбранный из группы, включающей: буферное вещество, антиоксидант, хелатную добавку и гигроскопическое средство или любую их комбинацию.

Подробное описание изобретения

45 Ранее мы обсудили известные аспекты составов для местного применения, которые содержат фусидовую кислоту и фусидат натрия в качестве активных ингредиентов. В настоящее время известно, что:

- кремы, содержащие фусидовую кислоту, которые изготавливаются с использованием

фусидата натрия в качестве исходного АИ, не являются доступными.

- Не имеется опубликованных данных по стабильности фусидата натрия как АИ.

- Считается, что фусидат натрия обладает не большей стабильностью в качестве АИ, чем фусидовая кислота.

5 С учетом вышесказанного, неожиданно было обнаружено, что фусидат натрия в качестве АИ является значительно более стабильным, чем фусидовая кислота, и что фусидовая кислота разрушается значительно быстрее, чем фусидат натрия.

Не имеется опубликованных данных по стабильности фусидата натрия как АИ.

10 Заявитель провел ряд экспериментов с фусидатом натрия для того, чтобы оценить его стабильность. Из Таблицы 2 можно видеть, что деградация фусидата натрия в диапазоне температур от комнатной до 45°C изменялась в пределах от 2,45% до 6%.

15 В Таблицах 1 и 2 также приводится сравнение между стабильностью фусидовой кислоты и фусидата натрия, используемых как исходные АИ. Исследование проводилось с использованием метода жидкостной хроматографии высокого давления, разработанного заявителем, который, по мнению заявителя, является точным методом определения стабильности по сравнению с методом титрования, предлагаемым в Британской фармакопее (ВР). Это происходит в следствие того, что метод ВР не делает различий между неповрежденными АИ и его деградированной формой.

Исследования стабильности фусидовой кислоты:

20

Таблица 1							
Результаты исследования стабильности фусидовой кислоты АИ после трехмесячного хранения методом жидкостной хроматографии высокого давления и методом титрования							
№	условия	*начальный (%)	пробы фусидовой кислоты (%)		уменьшение (%)		замечания
			титрование	жидкостная хроматография высокого давления	титрование	жидкостная хроматография высокого давления	
1	комнатная температура (открытая)	100,6	99,21	92,93	1,39	7,67	АИ анализировался через 3 месяца
2	комнатная температура (закрытая)		99,02	94,37	1,58	6,23	
3	45°C (открытая)		98,52	89,52	2,08	11,08	
4	45°C (закрытая)		99,10	92,12	1,50	8,48	

30

Название образца: кислота ВР

Контейнер: открытая и закрытая чашка Петри.

Исследования стабильности фусидата натрия

35

Таблица 2							
Результаты исследования стабильности фусидата натрия (АИ) после трехмесячного хранения методом жидкостной хроматографии высокого давления и методом титрования							
№	условия	*начальный (%)	пробы фусидата натрия (%)		уменьшение (%)		замечания
			титрование	жидкостная хроматография высокого давления	титрование	жидкостная хроматография высокого давления	
1	комнатная температура (открытая)	98,7	97,71	96,25	0,99	2,45	АИ анализировался через 3 месяца
2	комнатная температура (закрытая)		98,85	97,67	-0,15	1,03	
3	45°C (открытая)		97,07	92,65	1,63	6,05	
4	45°C (закрытая)		97,16	92,96	1,54	5,74	

45

Название образца: фусидат натрия ВР

Контейнер: открытая и закрытая чашка Петри.

В обоих исследованиях *Начальный обозначает результаты, относящиеся к образцам, подвергшимся анализу во время получения АИ от поставщика.

Из Таблиц 1 и 2 можно сделать следующие выводы.

- В случае для фусяидовой кислоты имеются потери около 7,7% за 3 месяца хранения при комнатной температуре (в условиях открытого контейнера) и около 11% за 3 месяца при температуре 45°C (в условиях открытого контейнера).

5 - В случае для фусяидата натрия имеются потери около 2,5% за 3 месяца хранения при комнатной температуре (в условиях открытого контейнера) и около 6% за 3 месяца при температуре 45°C (в условиях открытого контейнера).

Таким образом, эти данные показывают, что фусяидат натрия, используемый как активный ингредиент, является более стабильным, чем фусяидовая кислота.

10 Заявители исследовали возможность изготовления крема (что предпочтительнее, чем мазь) с использованием фусяидата натрия (а не фусяидовой кислоты). Хотя фусяидат натрия применяется в дерматологической практике, было невозможно изготавливать кремы, в которых используется фусяидат натрия. Это происходит вследствие
15 свойственной фусяидату натрия щелочности (рН от 7,5 до 9), что означает, что его невозможно использовать в форме крема, поэтому все продукты, изготовленные с использованием фусяидата натрия в качестве исходного продукта, являются мазями. Дерматологический крем, в котором используется фусяидат натрия, имеет преимущество, состоящее в том, что фусяидат натрия обладает большей стабильностью, чем фусяидовая
20 кислота, и это позволяет создавать рецептуру крема, которая намного превышает мазь по качеству при наложении. Таким образом, он заполнит существующую потребность в креме, который бы обладал лучшей стабильностью, чем имеющиеся в настоящее время кремы, содержащие фусяидовую кислоту.

Таким образом, заявитель неожиданно обнаружил, что для того, чтобы добиться
25 большей стабильности АИ в дерматологическом креме, в качестве исходного АИ во время изготовления крема предпочтительно использовать фусяидат натрия, а не фусяидовую кислоту. Использование фусяидата натрия в качестве исходного продукта позволяет устранить недостатки, связанные с изготовлением и хранением существующих
30 кремов, содержащих фусяидовую кислоту.

Заявитель также обнаружил, что крем, содержащий фусяидовую кислоту,
30 изготовленный с использованием фусяидата натрия в качестве исходного АИ, показал хорошую химическую стабильность, эффективность и антибактериальную активность.

В данной заявке раскрывается способ изготовления крема, содержащего фусяидовую кислоту (АИ), который был изготовлен с использованием фусяидата натрия в качестве
35 исходного АИ и в котором фусяидовая кислота образуется *in situ* в полностью лишенной кислорода среде, созданной благодаря использованию инертного газа, предпочтительно азота, путем медленного добавления какой-либо кислоты в молекулярную дисперсию (вследствие присутствия соразтворителя) на промежуточной стадии, и при этом
40 фусяидовая кислота восстанавливается в виде чрезвычайно тонкой дисперсии при добавлении в окончательную кремовую основу, что приводит к образованию тонкой и гомогенной дисперсии фусяидовой кислоты в конечном креме. Все эти операции выполняются в среде, свободной от атмосферного кислорода, созданной благодаря
использованию инертного газа, предпочтительно азота. Крем, изготовленный с использованием способа, предлагаемого в данном изобретении, содержит фусяидовую
45 кислоту в качестве АИ, которая была образована *in situ* из фусяидата натрия в кремовой основе, содержащей буферное вещество, консервант, кислоту, соразтворитель, эмульгатор и воскообразный продукт вместе с водой, предпочтительно с очищенной водой.

Активные ингредиенты которые, можно использовать в данном изобретении как

исходные АИ, представляют собой либо кислотные активные вещества, либо их соли, хорошо известные в области лечения первичных и вторичных бактериальных инфекций. Примером таких подходящих кислотных активных веществ или их солей, которые могут быть использованы, служит, но не ограничивает их, фусидат натрия.

5 Эти кислотные активные соединения или их соли требуют компонента основы для того, чтобы их можно было использовать в фармацевтической композиции, в которую включаются эти соединения, поскольку эти соединения не могут сами по себе наноситься непосредственно на кожу человека вследствие их крупнозернистости.

10 Основа в креме, изготовленном с использованием способа, предложенного в данном изобретении, может, кроме того, содержать ингредиент, выбранный из группы, включающей антиоксидант, хелатную добавку и гигроскопическое средство или любую их комбинацию.

15 В данном изобретении предлагается способ изготовления нового крема, который был изготовлен с использованием фусидата натрия в качестве исходного материала, при этом крем содержит фусидовую кислоту, обладающую высокой терапевтической эффективностью и химической устойчивостью, которая обычно превосходит промышленно изготавливаемые кремы, содержащие фусидовую кислоту.

20 Крем, содержащий фусидовую кислоту, изготовленный с использованием способа, предложенного в данном изобретении, был изготовлен в среде, полностью лишенной кислорода, при продувании инертным газом и использовании вакуума, при этом инертный газ, предпочтительно, представляет собой азот. При этих условиях фусидат натрия превращается *in situ* в фусидовую кислоту. Крем, предлагаемый в данном изобретении, используется при лечении бактериальных инфекций кожи.

25 Подробное описание способа изготовления нового крема, содержащего фусидат натрия

Предпочтительный вариант выполнения №1

30 В предпочтительном варианте выполнения раскрывается способ изготовления дерматологического крема, содержащего фусидовую кислоту, при этом указанный способ включает стадию использования фусидата натрия в качестве исходного активного ингредиента (АИ) и превращения его *in situ* в фусидовую кислоту в кремовой основе в не содержащей кислорода среде.

Вариант выполнения №1

35 В одном варианте выполнения данного изобретения раскрывается способ изготовления композиции, в котором стадия превращения фусидата натрия *in situ* в фусидовую кислоту в предпочтительном варианте выполнения включает следующие шаги:

40 а. нагревание очищенной воды в количестве от 20% (в весовом отношении) до 75% в весовом отношении, предпочтительно от 35% в весовом отношении до 50% в весовом отношении, более предпочтительно от 40% в весовом отношении до 43% в весовом отношении в сосуде для водной фазы до температуры от 70°C до 80°C,

45 б. добавление в указанный сосуд для водной фазы консерванта, выбранного из группы, включающей метилпарабен, пропилпарабен, хлоркрезол, сорбат калия, бензойную кислоту и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию в количестве от 0,05% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении, предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,2% в весовом отношении, более предпочтительно бензойной кислоты,

с. перемешивание смеси с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин и поддержании температуры смеси от 70°C до 80°C,

d. добавление воскообразных продуктов, выбранных из группы, включающей белый мягкий парафин, жидкий парафин, твердый парафин и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию в количестве от 5% в весовом отношении до 20% в весовом отношении, предпочтительно 15% в весовом отношении, более предпочтительно 12,5% в весовом отношении в сосуд для масляной фазы и расплавление указанного воска путем нагревания его до температуры от 70°C до 80°C,

e. добавление в указанный сосуд для масляной фазы первичного эмульгатора, предпочтительно в форме неионогенного поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, включающей кетостеариловый спирт, кетомакрогол-1000, либо одного, либо любой их комбинации, предпочтительно кетостеарилового спирта в количестве от 1% в весовом отношении до 15% в весовом отношении, предпочтительно 15% в весовом отношении, более предпочтительно 12,5% в весовом отношении, и, возможно, вторичного эмульгатора, выбранного из группы, включающей полисорбат-80, Span-80 и им подобные, предпочтительно полисорбат-80 в количестве от 1 до 5% в весовом отношении, более предпочтительно 2% в весовом отношении, и тщательное перемешивание этой смеси, предпочтительно с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин при поддержании температуры смеси от 70°C до 80°C,

f. перенос содержимого сосудов для водной фазы и для масляной фазы в смеситель в условиях вакуума в диапазоне от -1000 до -300 мм рт.ст. и при температуре от 70°C до 80°C и тщательное перемешивание этой смеси предпочтительно с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин до образования эмульсии,

g. охлаждение указанной эмульсии до 45°C предпочтительно путем создания циркуляции холодной воды предпочтительно с температурой от 8 до 15°C из градирни в охлаждающую рубашку смесителя,

h. добавление в сосуд для активного ингредиента совместного растворителя, выбранного из группы, включающей пропиленгликоль, гексиленгликоль, полиэтиленгликоль-400 и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию, в количестве от 5% в весовом отношении до 40% в весовом отношении, предпочтительно 30% в весовом отношении, более предпочтительно 25% в весовом отношении предпочтительно пропиленгликоля, воздействие на содержимое сосуда для активного ингредиента продуванием инертным газом, при этом указанный инертный газ предпочтительно является азотом, и добавление к смеси фусидата натрия, при этом фусидат натрия добавляется в количестве от 0,1% в весовом отношении до приблизительно 25% в весовом отношении, предпочтительно от приблизительно 0,5% в весовом отношении до приблизительно 5% в весовом отношении и более предпочтительно приблизительно 2,08% в весовом отношении, и растворение указанного фусидата натрия в смеси,

i. регулирование pH смеси, образовавшейся в сосуде для активного вещества на шаге h, до значения ниже 2 путем использования кислоты, выбранной из группы, содержащей такие кислоты, как HCl, H₂SO₄, HNO₃, молочная кислота и им подобные, либо одной, либо любой их комбинации, предпочтительно азотной кислоты в количестве от приблизительно 0,005% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении, предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,25% в весовом отношении,

j. перенос содержимого сосуда с активным веществом, полученного на шаге i, в смеситель, описанный на шаге g, при непрерывном перемешивании со скоростью от 10 до 50 об/мин и гомогенизация смеси со скоростью от 1000 до 3000 об/мин при продувании инертным газом и в условиях вакуума от -1000 до -300 мм рт.ст., при этом

указанный инертный газ предпочтительно является азотом,

к. охлаждение содержимого смесителя, полученного на шаге j до температуры от 30°C до 37°C с использованием циркуляции охлажденной воды с температурой от 8°C до 15°C из градирни в охлаждающую рубашку смесителя,

5 1. включение мешалки и гомогенизатора и удаление смеси, полученной на шаге к, из смесителя в контейнер для хранения.

Вариант выполнения №2

В одном из вариантов выполнения данного изобретения совместный растворитель, описанный выше на шаге h варианта выполнения №1, служит также в качестве
10 гигроскопического средства. Однако в другом варианте выполнения данного изобретения можно добавить дополнительное гигроскопическое средство, выбранное из группы, включающей глицерин, сорбитол, пропиленгликоль и им подобные, либо одно, либо любую их комбинацию в количестве от приблизительно 5% в весовом отношении до 40% в весовом отношении, предпочтительно 30% в весовом отношении,
15 более предпочтительно 25% в весовом отношении.

Вариант выполнения №3

В другом варианте выполнения данного изобретения способ, описанный в варианте выполнения №2, включает, кроме того, добавление хелатной добавки, выбранной из группы, включающей динатриевую соль EDTA и ей подобные, либо одной, либо любой
20 их комбинации, в количестве от приблизительно 0,01% в весовом отношении до 1% в весовом отношении, предпочтительно 0,5% в весовом отношении, более предпочтительно 0,1% в весовом отношении.

Вариант выполнения №4

В еще одном варианте выполнения данного изобретения способ, описанный в
25 вариантах выполнения №2 и 3, включает, кроме того, добавление буферного вещества, выбранного из группы, включающей двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий, ортофосфорный кислый натрий и им подобные в количестве от приблизительно 0,01% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении, предпочтительно 0,5% в весовом отношении, более предпочтительно 0,05% в весовом отношении.

30 Вариант выполнения №5

В еще одном варианте выполнения данного изобретения способ, описанный в вариантах выполнения №2-4, включает, кроме того, добавление антиоксиданта, выбранного из группы, включающей бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуин и им подобные в количестве от приблизительно 0,001% в весовом отношении до 5% в
35 весовом отношении, предпочтительно 0,1% в весовом отношении, более предпочтительно 0,01% в весовом отношении.

Вариант выполнения №6

Раскрывает еще один способ изготовления композиции согласно предпочтительному варианту выполнения, при этом указанный способ включает следующие шаги:

40 а. нагревание очищенной воды в количестве от 20% (в весовом отношении) до 75% в весовом отношении, предпочтительно от 35% в весовом отношении до 50% в весовом отношении, более предпочтительно от 40% в весовом отношении до 43% в весовом отношении в сосуде для водной фазы до температуры от 70°C до 80°C,

б. добавление в указанный сосуд для водной фазы консерванта, выбранного из
45 группы, включающей метилпарабен, пропилпарабен, хлоркрезол, сорбат калия, бензойную кислоту и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию в количестве от 0,05% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении, предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,2% в весовом

отношении, более предпочтительно бензойной кислоты,

с. добавление в указанный сосуд для водной фазы, описанный на шаге b, хелатной добавки, выбранной из группы, включающей динатриевую соль EDTA и ей подобные, либо одной, либо любой их комбинации, в количестве от приблизительно 0,01% в весовом отношении до 1% в весовом отношении, предпочтительно 0,5% в весовом отношении, более предпочтительно 0,1% в весовом отношении,

d. добавление в указанный сосуд для водной фазы, описанный на шаге c, буферного вещества, выбранного из группы, включающей двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий, ортофосфорный кислый натрий и им подобные в количестве от приблизительно 0,01% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении, предпочтительно 0,5% в весовом отношении, более предпочтительно 0,05% в весовом отношении,

е. перемешивание смеси, полученной на шаге d, с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин при поддержании температуры смеси от 70°C до 80°C,

f. добавление воскообразных продуктов, выбранных из группы, включающей белый мягкий парафин, жидкий парафин, твердый парафин и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию в количестве от 5% в весовом отношении до 20% в весовом отношении, предпочтительно 15% в весовом отношении, более предпочтительно 12,5% в весовом отношении в сосуд для масляной фазы и расплавление указанного воска путем нагревания его до температуры от 70°C до 80°C,

g. добавление в указанный сосуд для масляной фазы первичного эмульгатора, предпочтительно в форме неионогенного поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, включающей кетостеариловый спирт, кетомакрогол-1000, либо одного, либо любой их комбинации, предпочтительно кетостеарилового спирта в количестве от 1% в весовом отношении до 15% в весовом отношении, предпочтительно 15% в весовом отношении, более предпочтительно 12,5% в весовом отношении, и, возможно, вторичного эмульгатора, выбранного из группы, включающей полисорбат-80, Span-80 и им подобные, предпочтительно полисорбат-80 в количестве от 1 до 5% в весовом отношении, более предпочтительно 2% в весовом отношении, и тщательное перемешивание этой смеси, предпочтительно с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин при поддержании температуры смеси от 70°C до 80°C,

h. перенос содержимого сосудов для водной фазы и для масляной фазы в смеситель в условиях вакуума в диапазоне от -1000 до -300 мм рт.ст. и при температуре от 70°C до 80°C и тщательное перемешивание этой смеси предпочтительно с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин до образования эмульсии,

i. охлаждение указанной эмульсии до 45°C предпочтительно путем создания циркуляции холодной воды предпочтительно с температурой от 8 до 15°C из градирни в охлаждающую рубашку смесителя,

j. добавление в сосуд для активного ингредиента совместного растворителя, выбранного из группы, включающей пропиленгликоль, гексиленгликоль, полиэтиленгликоль-400 и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию, в количестве от 5% в весовом отношении до 40% в весовом отношении, предпочтительно 30% в весовом отношении, более предпочтительно 25% в весовом отношении предпочтительно пропиленгликоля, и растворение антиоксиданта, выбранного из группы, включающей бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуин и им подобные, либо одного, либо любой их комбинации в количестве от 0,001% в весовом отношении до 5% в весовом отношении, предпочтительно 0,1% в весовом отношении, более

предпочтительно 0,01% в весовом отношении, предпочтительно бутилгидрокситолуина в указанном гликоле путем непрерывного перемешивания,

5 к. воздействие на содержимое сосуда для активного ингредиента продуванием инертным газом, при этом указанный инертный газ предпочтительно является азотом, и добавление к смеси фусидата натрия, при этом фусидат натрия добавляется в количестве от 0,1% в весовом отношении до приблизительно 25% в весовом отношении, предпочтительно от приблизительно 0,5% в весовом отношении до приблизительно 5% в весовом отношении и более предпочтительно приблизительно 2,08% в весовом отношении, и растворение указанного фусидата натрия в смеси,

10 л. регулирование рН смеси, образовавшейся в сосуде для активного вещества на шаге к, до значения ниже 2 путем использования кислоты, выбранной из группы, содержащей такие кислоты, как HCl, H₂SO₄, HNO₃, молочная кислота и им подобные, либо одной, либо любой их комбинации, предпочтительно азотной кислоты в количестве от приблизительно 0,005% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении, 15 предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,25% в весовом отношении,

м. перенос содержимого сосуда с активным веществом, полученного на шаге л, в смеситель, описанный на шаге i, при непрерывном перемешивании со скоростью от 10 до 50 об/мин и гомогенизация смеси со скоростью от 1000 до 3000 об/мин при продувании 20 инертным газом и в условиях вакуума от -1000 до -300 мм рт.ст., при этом указанный инертный газ предпочтительно является азотом,

н. охлаждение содержимого смесителя, полученного на шаге м до температуры от 30°C до 37°C с использованием циркуляции охлажденной воды с температурой от 8°C до 15°C из градирни в охлаждающую рубашку смесителя,

25 о. включение мешалки и гомогенизатора и удаление смеси, полученной на шаге н, из смесителя в контейнер для хранения.

Совместный растворитель, описанный на шаге i, служит также в качестве гигроскопического средства. Однако в другом варианте выполнения данного изобретения можно добавить дополнительное гигроскопическое средство, выбранное 30 из группы, включающей глицерин, сорбитол, пропиленгликоль и им подобные, либо одно, либо любую их комбинацию в количестве от приблизительно 5% в весовом отношении до 40% в весовом отношении, предпочтительно 30% в весовом отношении, более предпочтительно 25% в весовом отношении.

Крем, полученный с использованием способа, предложенного в данном изобретении, 35 является однородным, от белого до кремового цвета и имеет вязкую консистенцию. Продукт, изготовленный в соответствии со способом, предложенным в данном изобретении, имеет рН приблизительно от 3 до 6. С другой стороны, промышленно изготавливаемые мази, которые содержат фусидат натрия, являются жирными и косметически непривлекательными.

40 Важно, чтобы активное вещество проникло в кожу для достижения оптимальной биоэффективности в коже. Здесь важную роль играет размер частиц активного вещества. Необходимо, чтобы активное вещество было доступно в мелкодисперсной форме для того, чтобы продукт был эффективным. Это также должно достигаться в среде, безопасно совместимой по рН с кожей (рН от 4.0 до 6.0). Для того чтобы удовлетворить 45 этим требованиям, важно выбрать подходящие транспортирующие вещества или соразтворители для растворения или диспергирования лекарственного средства.

Анализ размера частиц проводился для продукта (продукт Арех), предлагаемого в данном изобретении, и для нескольких образцов промышленно изготавливаемых

продуктов (образцы А, С, D, F, G, и К). Были оценены максимальные и минимальные размеры частиц и стандартное отклонение и коэффициент вариации.

	минимальный размер частиц (мкм)	максимальный размер частиц (мкм)	средний размер частиц (мкм)	стандартное отклонение	коэффициент вариации
данное изобретение (Арех)	2,33	16,30	10,01	3,982	0,397
А	7,23	39,58	18,09	9,251	0,511
С	6,07	32,69	14,11	6,692	0,474
D	9,8	27,52	18,48	4,98	0,269
F	7,93	19,90	14,82	4,033	0,272
G	7,29	29,48	14,25	6,065	0,398
К	5,75	32,63	16,80	8,112	0,483

Анализ распределения размера частиц определенно указывает на присутствие фусидовой кислоты в виде мелкодисперсных частиц в продукте, предлагаемом в данном изобретении, размер которых значительно меньше, чем в традиционных продуктах. Это можно приписать тому факту, что непосредственный продукт изготавливается с использованием фусидата натрия, используя реакцию превращения *in situ* фусидата натрия в фусидовую кислоту в мелкодисперсной форме. Все измеренные параметры оказались лучше, чем у промышленно производимых кремов, содержащих фусидовую кислоту. Это является еще одним очевидным преимуществом продукта, раскрытого здесь, по сравнению с промышленно производимыми продуктами.

Продукт, предлагаемый в настоящем изобретении, является эффективным благодаря явной антибактериальной активности восстановленной фусидовой кислоты, которая становится доступной в виде более мелких частиц, чем в традиционных продуктах, и в мелкодисперсной форме.

Изобретатель отобрал различные совместные растворители, такие как пропиленгликоль, гексиленгликоль, полиэтиленгликоль-400 и т.п., и растворял фусидат натрия в одном из указанных выше совместных растворителях, содержание которых менялось приблизительно от 5% (в весовом отношении) до 40% (в весовом отношении), при продувании инертным газом и в вакууме и превращал его в фусидовую кислоту *in situ* путем добавления кислоты, такой как HCl, H₂SO₄, HNO₃, молочная кислота и т.п. в отношении приблизительно от 0,005% (в весовом отношении) до приблизительно 0,5% (в весовом отношении) при помешивании и получал фусидовую кислоту в более стабильной и растворимой форме, что позволяло изготовить наш окончательный продукт на кремовой основе, которая легко проникает в кожу и делает его высокоэффективным, а также хорошо совместимым с кожей благодаря тому, что он имеет рН приблизительно от 3,0 до приблизительно 6,0.

Стабильность продукта подтверждается исследованиями стабильности, которые выполнялись в течение 6 месяцев согласно нормативам ICH, и сравнением исследований неблагоприятных факторов, проведенным для изготовленного на месте продукта и образцов промышленно производимых сравнимых продуктов.

Экспериментальные данные

Эксперименты с целью определения стабильности активных ингредиентов проводились (см. Таблицы 4-9) с использованием продукта, предложенного в данном изобретении, и продуктов, промышленно производимых в настоящее время. Испытания проводились, чтобы наблюдать (или измерить соответственно) внешний вид продукта, значение рН и количественный анализ активного ингредиента в течение определенного периода времени. Испытания также проводились с целью оценить стабильность при

воздействию на продукт неблагоприятных факторов, такие как испытания в автоклаве и тест на окислительную деградацию. Кроме того, также проводились исследования *in vitro* противомикробной зоны подавления в течение периода времени. Каждый грамм продукта, предложенного в данном изобретении и используемого в испытаниях, содержал фусидат натрия в количестве, необходимом для образования 2% (в весовом отношении) фусидовой кислоты в конечном продукте.

Продукт, использованный в исследованиях стабильности, а также в испытаниях в автоклаве и тесте на окислительную деградацию, содержал приблизительно 10% избыточного количества АИ. Продукт данного изобретения, используемый для исследований, содержал крем с фусидовой кислотой, изготовленный при использовании фусидата натрия в качестве исходного материала. Он был упакован в мягкую алюминиевую трубу, и каждый грамм продукта содержал 20,8 мг фусидата натрия (в соответствии с ВР), что эквивалентно 20 мг фусидовой кислоты (соответствии с ВР). Детали анализа сравнимых промышленно производимых продуктов (кремов, содержащих фусидовую кислоту) представлены в Таблицах 8 и 9 соответственно.

Таблица 4					
Описанный тест, партия №ASF-09					
Измеряемый параметр: Внешний вид					
Наилучшее из возможных значений измеряемого параметра: Гомогенный, от белого до кремового цвета вязкий крем					
Способ измерения: Наблюдение невооруженным взглядом					
условия	начальное значение	первый месяц	второй месяц	третий месяц	шестой месяц
40°C 75% относительной влажности	гомогенный вязкий крем от белого до кремового цвета	наилучшее из возможных значений	наилучшее из возможных значений	наилучшее из возможных значений	наилучшее из возможных значений
30°C 65% относительной влажности		то же самое	то же самое	то же самое	то же самое
25°C 60% относительной влажности		то же самое	то же самое	то же самое	то же самое
термоциклирование		то же самое	-	-	-
замораживание-оттаивание		то же самое			

Таблица 5					
Измерение pH, Партия №ASF-09					
Измеряемый параметр: pH					
Пределы измеряемого параметра: 3-6					
Метод измерения: Цифровой измеритель pH					
условия	начальное значение	первый месяц	второй месяц	третий месяц	шестой месяц
40°C 75% относительной влажности	4,22	4,21	4,22	4,20	4,19
30°C 65% относительной влажности		4,20	4,21	4,21	4,20
25°C 60% относительной влажности		4,21	4,21	4,20	4,19
термоциклирование		4,22	-	-	-
замораживание-оттаивание		4,21			

Таблица 6					
Количественный анализ(%), Партия №ASF-09					
Измеряемый параметр: Количественный анализ (%)					
Пределы измеряемого параметра: 90-110%					
Метод измерений: метод жидкостной хроматографии высокого давления					
условия	начальное значение	первый месяц	второй месяц	третий месяц	шестой месяц
40°C 75% относительной влажности	108,60	108,56	108,26	108,11	108,05
30°C 65% относительной влажности		108,53	108,36	108,26	108,11
25°C 60% относительной влажности		108,59	108,45	108,39	108,26
термоциклирование		107,53	-	-	-

замораживание-оттаивание		108,01		
--------------------------	--	--------	--	--

При рассмотрении Таблиц 4-6 становится очевидным, что по всем пунктам: значению рН, внешнему виду и стабильности, продукт, предлагаемый в данном изобретении, обладает высоким качеством.

5 В таблице 7 приводятся контрольные даты для образцов А-І, которые брались для анализа из числа промышленно изготавливаемых кремов, содержащих фуслидовую кислоту.

10 Таблица 7

Номер образца	дата изготовления	дата окончания срока хранения
данное изобретение	окт 09	сен 11
образец А	авг 09	июл 11
образец В	авг 09	июл 11
образец С	июл 09	июн 11
образец D	июл 09	июн 11
образец E	авг 09	июл 11
образец F	авг 09	июл 11
образец G	авг 09	июл 11
образец H	июл 09	июн 11
образец I	дек 09	ноя 11

20 Таблица 8

Контрольный анализ (%) при испытании в автоклаве
Измеряемый параметр: Количественный анализ (%)
Пределы измеряемого параметра: 90-110%
Метод измерения: Метод жидкостной хроматографии высокого давления

25

№	наименование продукта и детали	Анализ I (%)			Анализ II (%)			среднее значение в Анализе I и Анализе II (%)
		начальное значение	после автоклава	уменьшение (%)	начальное значение	после автоклава	уменьшение (%)	
1	данное изобретение	110,47	104,61	5,86	110,62	104,86	5,76	5,81
2	Образец А	101,81	91,79	10,02	100,93	91,65	9,28	9,65
3	Образец В	92,69	83,54	9,15	91,13	83,08	8,05	8,6
4	Образец С	110,47	98,56	11,91	110,2	99,21	10,99	11,45
5	Образец D	101,3	94,84	6,46	102,13	94,65	7,48	6,97
6	Образец E	100,99	94,51	6,48	100,21	93,51	6,70	6,59
7	Образец F	96,33	84,15	12,18	95,88	85,12	10,76	11,47
8	Образец G	104,75	93,19	11,56	103,25	93,12	10,13	10,84
9	Образец H	101,26	88,35	12,91	100,86	87,98	12,88	12,89
10	Образец I	101,58	87,06	14,52	100,61	88,01	12,6	13,56

35 Таблица 9

Количественный анализ в тесте на окислительную деградацию
Измеряемый параметр: Количественный анализ (%)
Пределы измеряемого параметра: Отсутствуют
Метод измерения: Метод жидкостной хроматографии высокого давления

40

№	наименование продукта и детали	Анализ (%)		
		начальное значение	после окисления	деградация (%)
1	данное изобретение	110,47	106,75	3,72
2	Образец А	101,81	95,63	6,18
3	Образец В	92,69	83,15	9,54
4	Образец С	110,47	101,93	8,54
5	Образец D	101,3	93,25	8,05
6	Образец E	100,99	95,47	5,52
7	Образец F	96,33	90,70	5,63
8	Образец G	104,75	96,46	8,29
9	Образец H	101,26	94,53	6,73
10	Образец I	101,58	88,92	12,66

45

Вывод из Таблицы 8: Результаты количественного анализа при испытании в автоклаве (121°C, нагревание в течение 15 минут) показывают, что образцы промышленно производимого крема, содержащего фусидовую кислоту (№ п/п 2-10) показывают более существенное уменьшение в процентах содержания активного ингредиента, по сравнению с продуктом, предлагаемым в данном изобретении (№ п/п 1).

Выводы из Таблицы 9: Приведенные выше результаты количественного анализа при испытании на окислительную деградацию (30% раствор перекиси водорода воздействовал в течение 12 часов) показывают, что различные образцы присутствующих на рынке кремов, содержащих фусидовую кислоту (№ п/п 2-10), показывают значительно большую деградацию активного ингредиента (указано как уменьшение АИ в процентах) по сравнению с продуктом, предлагаемым в данном изобретении (№ п/п 1).

Из приведенных выше данных становится очевидным, что продукт, предложенный в данном изобретении, является вполне стабильным при хранении в условиях окружающей среды, а также в условиях повышенной температуры и влажности. Также исследования в автоклаве и исследования окислительной деградации еще более подтвердили стабильность данного продукта. Это является его главным преимуществом по сравнению с доступными в настоящее время кремами с фусидовой кислотой. Стабильность продукта, кроме того, подтверждается предсказанием срока хранения данной рецептуры при помощи кривой деградации Аррениуса при использовании программного обеспечения Nova-LIMS.

Антимикробная/антибактериальная активность данного продукта подтверждается исследованиями антимикробной зоны подавления для данного продукта в отношении *Staphylococcus aureus*, выполненными *in vitro*. Детали данных исследований приводятся ниже в Таблице 10.

№	образец	доза	диапазон диаметров зон (мм)	заключение
1	эталон (фусидовая кислота)	10 мкг	21-33	чувствителен
		20 мкг	20-30	чувствителен
		50 мкг	25-32	чувствителен
2	положительный контроль (Panicillin G)	10 единиц	21-27	устойчив
3	отрицательный контроль (DMSO 1%)	нет данных	нуль	нуль
4	образец (испытуемое вещество) (ASF-продукт данного изобретения 2%)	10 мкг	21-23	чувствителен
		20 мкг	24-26	чувствителен
		50 мкг	21-24	чувствителен

Из приведенных выше данных становится очевидным, что данный продукт обладает соответствующей антимикробной/антибактериальной активностью для лечения первичных и вторичных бактериальных инфекций.

Состав окончательного крема приводится ниже в Таблице 11.

№	ингредиенты	спецификация	количество для 350 кг	единицы измерения	%
1	фусидат натрия	BP	7,28	кг	2,08
2	кетостеариловый спирт	IP	43,75	кг	12,5
3	белый мягкий парафин	IP	43,75	кг	12,5
4	полисорбат-80	IP	7,0	кг	2
5	пропиленгликоль	IP	87,5	кг	25
6	бензойная кислота	IP	0,7	кг	0,2
7	бутилгидрокситолуин	IP	0,035	кг	0,01
8	динатриевая соль EDTA	IP	0,35	кг	0,1
9	одномолярный раствор азотной кислоты	IP	14,0	кг	4

10	двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий	IP	0,175	кг	0,05
11	очищенная вода	IP	145,46	кг	41,56

BP - британская фармакопея, IP - индийская фармакопея

5 Хотя приведенное описание содержит много специфичности, это не должно быть истолковано как ограничение объема изобретения, но лишь как иллюстрированный пример предпочтительного варианта его выполнения. Необходимо понимать, что на основе данного выше раскрытия возможно выполнить различные модификации и варианты, которые не будут выходить за пределы сущности и объема данного изобретения. Следовательно, объем данного изобретения должен быть определен не 10 проиллюстрированными вариантами выполнения, но прилагаемыми пунктами патентных притязаний и их правовыми эквивалентами.

Формула изобретения

15 1. Способ изготовления крема, содержащего фусидовую кислоту, включающий стадию использования фусидата натрия в качестве исходного активного ингредиента и превращения указанного фусидата натрия *in situ* в фусидовую кислоту в не содержащей кислорода среде путем медленного добавления кислоты в кремовую основу, содержащую консервант, кислоту, совместный растворитель, эмульгатор, воскообразный продукт и воду.

20 2. Способ изготовления крема по п.1, в котором вода является очищенной водой.

3. Способ изготовления крема по п.1, в котором стадия использования фусидата натрия в качестве исходного активного ингредиента и превращение указанного фусидата натрия *in situ* в фусидовую кислоту в кремовой основе в не содержащей кислорода среде включает следующие шаги:

25 а. нагревание очищенной воды в количестве от 20% (в весовом отношении) до 75% в весовом отношении, предпочтительно от 35% в весовом отношении до 50% в весовом отношении, более предпочтительно от 40% в весовом отношении до 43% в весовом отношении в сосуде для водной фазы до температуры от 70°C до 80°C,

30 б. добавление в указанный сосуд для водной фазы консерванта, выбранного из группы, включающей метилпарабен, пропилпарабен, хлоркрезол, сорбат калия, бензойную кислоту и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию в количестве от 0,05% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении, предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,2% в весовом отношении, более предпочтительно бензойной кислоты,

35 в. перемешивание смеси с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин и поддержании температуры смеси от 70°C до 80°C,

40 д. добавление воскообразных продуктов, выбранных из группы, включающей белый мягкий парафин, жидкий парафин, твердый парафин и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию в количестве от 5% в весовом отношении до 20% в весовом отношении, предпочтительно 15% в весовом отношении, более предпочтительно 12,5% в весовом отношении в сосуд для масляной фазы и расплавление указанного воска путем нагревания его до температуры от 70°C до 80°C,

45 е. добавление в указанный сосуд для масляной фазы первичного эмульгатора, предпочтительно в форме неионогенного поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, включающей кетостеариловый спирт, кетомакрогол-1000, либо одного, либо любой их комбинации, предпочтительно кетостеарилового спирта в количестве от 1% в весовом отношении до 15% в весовом отношении, предпочтительно 15% в весовом отношении, более предпочтительно 12,5% в весовом отношении, и,

возможно, вторичного эмульгатора, выбранного из группы, включающей полисорбат-80, Span-80 и им подобные, предпочтительно полисорбат-80 в количестве от 1 до 5% в весовом отношении, более предпочтительно 2% в весовом отношении, и тщательное перемешивание этой смеси, предпочтительно с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин при поддержании температуры смеси от 70°C до 80°C,

5 f. перенос содержимого сосудов для водной фазы и для масляной фазы в смеситель в условиях вакуума в диапазоне от -1000 до -300 мм рт.ст. и при температуре от 70°C до 80°C и тщательное перемешивание этой смеси предпочтительно с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин до образования эмульсии,

10 g. охлаждение указанной эмульсии до 45°C предпочтительно путем создания циркуляции холодной воды предпочтительно с температурой от 8 до 15°C из градирни в охлаждающую рубашку смесителя,

h. добавление в сосуд для активного ингредиента совместного растворителя, выбранного из группы, включающей пропиленгликоль, гексиленгликоль, 15 полиэтиленгликоль-400 и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию, в количестве от 5% в весовом отношении до 40% в весовом отношении, предпочтительно 30% в весовом отношении, более предпочтительно 25% в весовом отношении предпочтительно пропиленгликоля, воздействие на содержимое сосуда для активного ингредиента продуванием инертным газом, при этом указанный инертный газ 20 предпочтительно является азотом, и добавление фусидата натрия в количестве от 0,1% в весовом отношении до приблизительно 25% в весовом отношении, предпочтительно от приблизительно 0,5% в весовом отношении до приблизительно 5% в весовом отношении и более предпочтительно приблизительно 2,08% в весовом отношении, и растворение указанного фусидата натрия в смеси,

25 i. регулирование pH смеси, образовавшейся в сосуде для активного вещества на шаге h, до значения ниже 2 путем использования кислоты, выбранной из группы, содержащей такие кислоты, как HCl, H₂SO₄, HNO₃, молочная кислота и им подобные, либо одной, либо любой их комбинации, предпочтительно азотной кислоты в количестве от приблизительно 0,005% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении, 30 предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,25% в весовом отношении,

j. перенос содержимого сосуда с активным веществом, полученного на шаге i, в смеситель, описанный на шаге g, при непрерывном перемешивании со скоростью от 10 до 50 об/мин и гомогенизация смеси со скоростью от 1000 до 3000 об/мин при 35 продувании инертным газом и в условиях вакуума от -1000 до -300 мм рт.ст., при этом указанный инертный газ предпочтительно является азотом,

k. охлаждение содержимого смесителя, полученного на шаге j до температуры от 30°C до 37°C с использованием циркуляции охлажденной воды с температурой от 8°C до 15°C из градирни в охлаждающую рубашку смесителя,

40 l. включение мешалки и гомогенизатора и удаление смеси, полученной на шаге k, из смесителя в контейнер для хранения.

4. Способ изготовления крема по п.3, в котором, кроме того, в смеситель на шаге а пункта 3 добавляют гигроскопическое средство, при этом указанное гигроскопическое средство выбирают из группы, включающей глицерин, сорбитол, пропиленгликоль и 45 им подобные, либо одно, либо любую их комбинацию в количестве от приблизительно 5% в весовом отношении до 40% в весовом отношении, предпочтительно 30% в весовом отношении, более предпочтительно 25% в весовом отношении.

5. Способ изготовления крема по любому из пп.3 и 4, в котором, кроме того, в

смеситель на шаге а в пп.3 и 4 добавляют хелатную добавку, при этом указанную хелатную добавку выбирают из группы, включающей динатриевую соль EDTA и ей подобные, либо одну, либо любую их комбинацию, в количестве от приблизительно 0,01% в весовом отношении до 1% в весовом отношении, предпочтительно 0,5% в весовом отношении, более предпочтительно 0,1% в весовом отношении.

6. Способ изготовления крема по любому из пп.3 и 4, в котором, кроме того, на шаге а в пп. 3 и 4 добавляют буферное вещество, при этом указанное буферное вещество выбирают из группы, включающей двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий, ортофосфорный кислый натрий и им подобные в количестве от приблизительно 0,01% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении, предпочтительно 0,5% в весовом отношении, более предпочтительно - 0,05% в весовом отношении.

7. Способ изготовления крема по любому из пп.3 и 4, в котором, кроме того, на шаге h в пп. 3 и 4 добавляют антиоксидант, при этом указанный антиоксидант выбирают из группы, включающей бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуин и им подобные в количестве от приблизительно 0,001% в весовом отношении до 5% в весовом отношении, предпочтительно 0,1% в весовом отношении, более предпочтительно 0,01% в весовом отношении.

8. Способ изготовления крема по п.1, в котором указанная кремовая основа содержит консервант, кислоту, совместный растворитель, эмульгатор и воскообразный продукт вместе с водой, предпочтительно очищенной водой, и еще один ингредиент, выбранный из группы, включающей буферное вещество, антиоксидант, хелатную добавку, гигроскопическое средство или любую их комбинацию.

9. Способ изготовления крема по п.1, в котором стадия использования фусидата натрия в качестве исходного активного ингредиента и превращение указанного фусидата натрия *in situ* в фусидовую кислоту в кремовой основе в не содержащей кислорода среде включает следующие шаги:

а. нагревание очищенной воды в количестве от 20% (в весовом отношении) до 75% в весовом отношении, предпочтительно от 35% в весовом отношении до 50% в весовом отношении, более предпочтительно от 40% в весовом отношении до 43% в весовом отношении в сосуде для водной фазы до температуры от 70°C до 80°C,

б. добавление в указанный сосуд для водной фазы консерванта, выбранного из группы, включающей метилпарабен, пропилпарабен, хлоркрезол, сорбат калия, бензойную кислоту и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию в количестве от 0,05% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении,

в. предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,2% в весовом отношении, более предпочтительно бензойной кислоты,

с. добавление в указанный сосуд для водной фазы, описанный на шаге б, хелатной добавки, выбранной из группы, включающей динатриевую соль EDTA и ей подобные, либо одной, либо любой их комбинации, в количестве от приблизительно 0,01% в весовом отношении до 1% в весовом отношении, предпочтительно 0,5% в весовом отношении, более предпочтительно 0,1% в весовом отношении,

д. добавление в указанный сосуд для водной фазы, описанный на шаге с, буферного вещества, выбранного из группы, включающей двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий, ортофосфорный кислый натрий и им подобные в количестве от приблизительно 0,01% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении, предпочтительно 0,5% в весовом отношении, более предпочтительно 0,05% в весовом отношении,

е. перемешивание смеси, полученной на шаге d, с использованием мешалки при

скорости вращения от 10 до 50 об/мин при поддержании температуры смеси от 70°C до 80°C,

5 f. добавление воскообразных продуктов, выбранных из группы, включающей белый мягкий парафин, жидкий парафин, твердый парафин и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию в количестве от 5% в весовом отношении до 20% в весовом отношении, предпочтительно 15% в весовом отношении, более предпочтительно 12,5% в весовом отношении в сосуд для масляной фазы и расплавление указанного воска путем нагревания его до температуры от 70°C до 80°C,

10 g. добавление в указанный сосуд для масляной фазы первичного эмульгатора, предпочтительно в форме неионогенного поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, включающей кетостеариловый спирт, кетомacroгол-1000, либо одного, либо любой их комбинации, предпочтительно кетостеарилового спирта в количестве от 1% в весовом отношении до 15% в весовом отношении, предпочтительно 15% в весовом отношении, более предпочтительно 12,5% в весовом отношении, и, 15 возможно, вторичного эмульгатора, выбранного из группы, включающей полисорбат-80, Span-80 и им подобные, предпочтительно полисорбат-80 в количестве от 1 до 5% в весовом отношении, более предпочтительно 2% в весовом отношении, и тщательное перемешивание этой смеси, предпочтительно с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин при поддержании температуры смеси от 70°C до 80°C,

20 h. перенос содержимого сосудов для водной фазы и для масляной фазы в смеситель в условиях вакуума в диапазоне от -1000 до -300 мм рт.ст. и при температуре от 70°C до 80°C и тщательное перемешивание этой смеси предпочтительно с использованием мешалки при скорости вращения от 10 до 50 об/мин до образования эмульсии,

25 i. охлаждение указанной эмульсии до 45°C предпочтительно путем создания циркуляции холодной воды предпочтительно с температурой от 8 до 15°C из градирни в охлаждающую рубашку смесителя,

30 j. добавление в сосуд для активного ингредиента совместного растворителя, выбранного из группы, включающей пропиленгликоль, гексиленгликоль, полиэтиленгликоль-400 и им подобные, либо одного, либо любую их комбинацию, в количестве от 5% в весовом отношении до 40% в весовом отношении, предпочтительно 30% в весовом отношении, более предпочтительно 25% в весовом отношении предпочтительно пропиленгликоля, и растворение антиоксиданта, выбранного из группы, включающей бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуин и им подобные, 35 либо одного, либо любой их комбинации в количестве от 0,001% в весовом отношении до 5% в весовом отношении, предпочтительно 0,1% в весовом отношении, более предпочтительно 0,01% в весовом отношении, предпочтительно бутилгидрокситолуина в указанном гликоле путем непрерывного перемешивания,

40 k. воздействие на содержимое сосуда для активного ингредиента продуванием инертным газом, при этом указанный инертный газ предпочтительно является азотом, и добавление фусидата натрия в количестве от 0,1% в весовом отношении до приблизительно 25% в весовом отношении, предпочтительно от приблизительно 0,5% в весовом отношении до приблизительно 5% в весовом отношении и более предпочтительно приблизительно 2,08% в весовом отношении, и растворение указанного фусидата натрия в смеси,

45 l. регулирование pH смеси, образовавшейся в сосуде для активного вещества на шаге k, до значения ниже 2 путем использования кислоты, выбранной из группы, содержащей такие кислоты, как HCl, H₂SO₄, HNO₃, молочная кислота и им подобные, либо одной, либо любой их комбинации, предпочтительно азотной кислоты в количестве

от приблизительно 0,005% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении, предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,25% в весовом отношении,

5 m. перенос содержимого сосуда с активным веществом, полученного на шаге l, в смеситель, описанный на шаге i, при непрерывном перемешивании со скоростью от 10 до 50 об/мин и гомогенизация смеси со скоростью от 1000 до 3000 об/мин при продувании инертным газом и в условиях вакуума от -1000 до -300 мм рт.ст., при этом указанный инертный газ предпочтительно является азотом,

10 n. охлаждение содержимого смесителя, полученного на шаге m до температуры от 30°C до 37°C с использованием циркуляции охлажденной воды с температурой от 8°C до 15°C из градирни в охлаждающую рубашку смесителя,

o. включение мешалки и гомогенизатора и удаление смеси, полученной на шаге n, из смесителя в контейнер для хранения.

15

20

25

30

35

40

45