RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **DII**(11)

2 536 266⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 9/107 (2006.01) *A61K* 31/7036 (2006.01) *A61K* 31/722 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011146231/15, 12.04.2010

(24) Effective date for property rights: 12.04.2010

Priority:

(30) Convention priority:

13.04.2009 IN 956/MUM/2009

(43) Application published: 20.05.2013 Bull. № 14

(45) Date of publication: 20.12.2014 Bull. № 35

(85) Commencement of national phase: 14.11.2011

(86) PCT application:

IB 2010/051550 (12.04.2010)

(87) PCT publication:

WO 2010/119383 (21.10.2010)

Mail address:

188663, Leningradskaja obl., Vsevolozhskij r-n, OS Kuz'molovo, a/ja 5, pat.pov. E.K.Aver'janovu (72) Inventor(s):

VANANGAMUDI Sulur Subramaniam (IN), SRINIVASAN Madhavan (IN), CHULLIEL Neelakandan Narayanan (IN), SENTHILKUMAR Kuppusamy (IN)

(73) Proprietor(s):

VANANGAMUDI Sulur Subramaniam (IN)

တ

N

တ

$(54)\,$ CREAM FOR MEDICINAL PURPOSES, MADE WITH APPLICATION OF FRAMYCETIN SULFATE AND CHITOSAN

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical industry and represents dermatological cream, intended for local treatment of bacterial skin infections and for healing wounds associated with them, which contains framycetin sulfate and biopolymer, included into cream base, which contains at least one substance from each of the following groups: preservative, primary and secondary emulsifier, selected from the group which

contains ketostearyl alcohol, ketomacrogol 1000, polysorbate-80 and Span-80; paraffin as wax-like product, cosolvent, selected from the group, including propylene glycol, hexylene glycol and polyethylene glycol-400; nitric acid or lactic acid and water, with said biopolymer preferably being chitosan.

EFFECT: invention provides higher therapeutic effect.

8 cl, 10 tbl, 2 dwg

7

2536266

⊃ Ƴ

Область техники

25

35

Данное изобретение относится к композиции для лечения бактериальных инфекций кожи одновременно с омолаживанием кожи. Конкретнее, данное изобретение относится к фармацевтическому крему, содержащему биополимер и активное антибактериальное вещество в форме фрамицетина сульфата.

Предпосылки создания изобретения

Заболевания кожи можно в общих чертах разделить на те, причиной которых являются бактерии, и те, которые вызываются грибками. Противогрибковые и антибактериальные композиции традиционно применяются в виде лосьонов, кремов или мазей. Кроме того, во многих случаях трудно установить обусловлено ли данное состояние кожи бактериальным агентом или грибком.

Одним из подходов к лечению заболеваний кожи является метод проб и ошибок. Антибактериальную или противогрибковую композицию применяют по очереди, следят за реакцией и модифицируют лечение. Существенным недостатком такого подхода является то, что лечение необходимо проводить много раз в день в течение всего времени лечения. Это чрезвычайно не удобно, а также имеет низкий показатель "затраты-эффективность" для большинства населения, в особенности в странах с низким уровнем экономического развития.

Существует несколько видов терапии для лечения кожных заболеваний, вызванных бактериями или грибками. В типичных случаях в подобных композициях используют стероиды, антибактериальные средства или Противогрибковые средства (или сочетание их в определенной дозе) и наибольшее внимание уделяется этим фармацевтическим активным ингредиентам. Композиция с подобным составом имеет целью улучшить их профиль физико-химико-биологического высвобождения.

Многие кожные болезни, вызванные воспалением и воздействием бактерий, приводят к зуду и последующему расчесыванию, которое, среди прочих причин, может в свою очередь привести к серьезным и осложненным вторичным инфекциям. Существующие традиционные методы лечения не уделяют должного внимания заживлению кожи или ее омолаживанию; обычно предполагается, что эти два процесса пройдут естественным образом.

Слово "заживление" по отношению к состоянию кожи с повреждениями (порезы, раны, инфекции, воспаление, ссадины и т.п.) предполагает не только предотвращение, контроль и устранение главной причины, такой как бактерии или грибки, но и восстановление кожи до ее состояния, предшествующего инфекции.

Современные подходы к лечению кожи можно в общих чертах разделить на две стадии: а) заживление и в) восстановление кожи до состояния, предшествующего болезни. Стадия заживления включает устранение насколько это возможно основной причины болезни. Это может быть устранением бактерий или грибков, вызвавших инфекцию, при помощи соответствующего лечения антибактериальными или противогрибковыми средствами или уменьшением воспаления посредством лечения стероидами. Во время проведения такого лечения кожа с повреждениями продолжает оставаться в таком же состоянии и остается восприимчивой к вторичным инфекциям, которые могут быть весьма серьезными. В случае царапин или ранений кожи важно, чтобы свертывание крови происходило быстро, поскольку уменьшает вероятность вторичных инфекций. Основное внимание при таких видах лечения, которое проводится при помощи кремов, лосьонов, мазей, обращается на действие активных фармацевтических ингредиентов. Основы для кремов и для мазей рассматриваются всего как переносчики активных веществ к местам повреждений.

Однако аспект восстановления кожи до ее состояния, предшествующего заболеванию, почти полностью оставляется на силы природы. Следовательно, один из основных недостатков существующих подходов к лечению кожи состоит в том, что они оставляют риск возникновения вторичных инфекций вследствие медленного свертывания крови и медленного процесса заживления ран.

Кроме того, при изучении уровня техники становятся очевидными некоторые недостатки существующих рецептурных дерматологических продуктов, используемых для местного лечения кожных болезней. Это проявляется в недооценивании возможной терапевтической пользы, заключенной в матрице кремовой основы и в мазевой основе. В частности, ни одно из известных решений не предполагает, что:

- Композиции для местного лечения кожи могут распространять эффект заживления и восстановления кожи сверх воздействия основного активного вещества таким образом, что они усиливают терапевтический результат от воздействия основного активного вещества.
- Добавление биологически активных полимеров (так называемых биополимеров) представляет собой сложный процесс, при котором может пострадать стабильность композиции, если должным образом не обдумать и не оптимизировать выбор необходимого биополимера или естественным образом взаимодействующих друг с другом вспомогательных веществ в композиции или параметров процесса с тем, чтобы усилить и дополнить терапевтические эффекты уже на стадии разработки лекарства.
- Включение вспомогательного вещества в виде функционально биоактивного полимера в матрицу крема при сохранении функциональной стабильности активного вещества в формате одного лекарственного препарата в виде дерматологического крема подразумевает решение проблем, определяющих физическую стабильность матрицы крема.

Рассмотрение некоторых из существующих патентов проиллюстрирует раскрытые выше пункты.

В патенте GB 987010 раскрываются водные, водопроницаемые композиции, по существу лишенные бактериального действия, которые содержат один или несколько антибиотиков, активных в отношении грамотрицательных бактерий, и метиловый или этиловый спирт. В изобретении используется смесь антибиотиков, например сульфат неомицина, катамицин, полимиксин В, стрептомицин, колистин или фрамицетин. В нем заявляется о наличии изобретательского шага на том основании, что было обнаружено, что когда добавляется антибиотик, активный в отношении грамотрицательных бактерий, вместе с небольшим количеством метилового или этилового спирта к водному белковому коллоиду, в особенности к желатиновой композиции, грамотрицательные бактерии разрушаются, и присутствие антибиотиков в сухих слоях, изготовленных из них, подавляет в них рост бактерий, даже в условиях повышенной влажности. Полученные в результате этого водные водопроницаемые коллоидные композиции по существу лишены бактериального действия.

В GB 1090421 раскрывается хирургическая повязка, которая содержит, среди прочего, текстильный материал, обработанный основным антибиотиком и/или основным антибактериальным веществом. Соединения, которые могут присутствовать в эмульсиях, которые используются в данном продукте, включают неомицин, неомицин сульфат или фрамицетин и им подобные. В документе GB 1090421 заявляется о преимуществах по сравнению с прототипами вследствие очевидной возможности накладывать эти повязки на ожоги и раны и отсутствия у них адгезии к сырым раневым поверхностям, что обеспечивает легкость их удаления без повреждения нежных заживающих тканей.

Кроме того, предполагается, что антибиотическое или антибактериальное действие, создаваемое этими повязками, является их преимуществом.

В GB 1218978 раскрывается поливинилпирролидоновая основа, которая также может содержать антибиотики, такие как сульфаты фрамицетина, паромомицина, канамицина, гентамицина и неомицина. В нем ясно утверждается, что данная композиция может быть изготовлена в виде лекарственной формы для внутреннего применения, например, как противодиаррейное средство, или для наружного применения, например как средство против язв. В GB 1218978 заявляется о наличии изобретательского шага на том основании, что фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением обладает ценными фармакологическими свойствами, в частности противодиарейной активностью при внутреннем применении и противоязвенной активностью при наружном применении.

В патенте США US 6428800 раскрывается способ лечения ран, включающий контакт ран с эффективным для заживления раны количеством биоактивного стекла и антибиотика для местного применения, и композиция, предназначенная для ускорения заживления ран ожогов и включающая частицы биоактивного стекла и по крайней мере один антибиотик для местного применения. Согласно патенту US 6428800, неожиданно было обнаружено, что сочетание биоактивного стекла в виде макрочастиц и антибиотика для местного применения образует композицию, которая способна существенно сократить время, необходимое для заживления раны. Заявители обнаружили, что сочетание, предложенное в этом изобретении, ускоряет процесс естественного заживления. Эффект от применения сочетания, предложенного в этом изобретении, наиболее ярко проиллюстрирован на примере пациента с ослабленным иммунитетом, у которого снижена способность к заживлению ран.

Ни в одной из приведенных выше патентных заявок не предлагается одновременно:

- Использование матрицы кремовой основы в качестве функционального элемента крема, а не просто носителя основных активных веществ.
- Использование известного биополимера в качестве функционального наполнителя вместе с фрамицетина сульфатом.
- Достижение намного превосходящих эффектов заживления, поскольку образование микропленки, свертывание крови, содействие росту эпидермиса, электростатическая иммобилизация микробов происходят одновременно, а не одно после другого, что имеет место в случае использования традиционной терапии одним лекарственным средством.
- Улучшение общих медицинских свойств крема, дополняющих активное вещество, используемое в матрице крема.

Следовательно, имеется необходимость в местном лечении одним лекарственным препаратом, содержащим активное вещество, которое будет находится в кремовой основе, при этом кремовая основа должна обладать дополнительной терапевтической ценностью по отношению к основному активному веществу и служить для целей, выходящих за пределы простого носителя или механизма транспортировки.

Цели и другие преимущества данного изобретения

25

30

Таким образом, имеется необходимость разработать рецептуру композиции для местного лечения одним препаратом, содержащим фрамицетина сульфат, которая бы обеспечивала эффективное лечение бактериальных инфекций, а также способствовала активно заживлять и омолаживать кожу.

Дальнейшие цели данного изобретения заключаются в разработке рецептуры композиции для местного лечения кожи, которая:

- Может расширять действие фрамицетина сульфата по заживлению или регенерации кожи таким образом, чтобы усилить терапевтический эффект основного активного вещества.
- Содержит биологически активные полимеры (так называемые биополимеры), без ухудшения стабильности композиции, которая может пострадать при неправильном выборе биополимера.
 - Включает функционально биоактивный полимер вспомогательное вещество в матрицу крема, сохраняя при этом функциональную стабильность вещества в формате одного лекарственного препарата.

Краткое описание чертежей

Фиг.1 - негомогенная природа кремов, содержащих хитозан с несовместимым вспомогательным веществом, таким как карбомер.

Фиг.2 - образование пленки при использовании хитозана.

Краткое изложение сущности изобретения.

15 Целью данного изобретения является композиция, предназначенная для лечения бактериальных инфекций кожи одновременно с омолаживанием кожи и содержащая:

- а) биополимер в форме хитозана,
- в) активное фармацевтическое вещество (АВ) фрамицетина сульфат, используемый при лечении бактериальных инфекций кожи,
- 20 с) основу крема, содержащую первичные и вторичные эмульгаторы, воскообразные материалы, совместные растворители, кислоты, консерванты, буферные вещества, антиоксиданты, хелатные добавки и гигроскопические средства,

d) воду.

10

Активные вещества, а именно хитозан и фрамицетина сульфат, включены в кремовую основу с целью лечения бактериальных инфекций кожи, сопровождающихся аллергией, зудом и ранками на коже человека, которое подразумевает контакт кожи человека с описанной выше композицией.

Подробное описание изобретения

Во всех случаях, не относящихся к рабочим примерам, или когда указано другое, все числа, выражающие количества ингредиентов, следует считать модифицированными словом "приблизительно".

В данном изобретении предлагается состав композиции, содержащий однородную дозировку фрамицетина сульфата и предназначенной для местного лечения кожи, которая относится к лекарственным средствам, отпускаемым по рецепту. Лекарственные средства, отпускаемые по рецепту, существенно отличаются по своему использованию от так называемых косметических средств. Косметические средства, направленные на улучшение состояния и внешнего вида более-менее неповрежденной кожи или кожи, не страдающей от серьезного заболевания. С другой стороны, отпускаемые по рецепту дерматологические композиции направлены на лечение серьезных заболеваний кожи, возникающих в результате инфекций и ран.

При изучении предшествующего уровня техники становятся очевидными несколько недостатков у существующих композиций для местного лечения, относящихся к рецептурным лекарственным средствам. В известных технических решениях не утверждается или не предлагается, что:

- Композиция для местного лечения кожи может расширить действие основных AB по заживлению или регенерации кожи таким образом, чтобы повысить терапевтический эффект основных AB.
 - Добавление биологически активных полимеров (так называемых биополимеров)

представляет собой сложный процесс, которым может быть ухудшена стабильность композиции, если биополимер выбран неправильно.

- Включение функционально биоактивного полимера - вспомогательного вещества в матрицу крема при сохранении функциональной стабильности AB в формате одного лекарственного препарата в виде дерматологического крема включает решение проблем, определяющих физическую стабильность матрицы крема.

Активное соединение фрамицетина сульфат, которое может быть использовано в данном изобретении, хорошо известно в области лечения бактериальных инфекций, так же как и биополимер для лечения ран и омолаживания кожи человека, и они подразумевают контакт кожи человека с указанной выше композицией.

Примеры подходящего биополимера, который можно использовать, включают хитозан и ему подобные, но не ограничиваются ими.

Примеры подходящих антибактериальных средств для местного применения, которые можно использовать, включают фусидат натрия, мупироцин кальция, гентамицин, неомицин, сульфадиазин серебра, ципрофлоксацин, фрамицетин сульфат, хинидохлор, повидон-йод, сизомицин, нитрофурал и им подобные, но не ограничиваются ими.

Активное соединение фрамицетина сульфата требует использования в фармацевтической композиции, включающей это соединение, компонента основы, поскольку это соединение само по себе невозможно нанести непосредственно на кожу человека вследствие его крупнозернистости.

Компонент основы обычно содержит первичные и вторичные эмульгаторы, воскообразные продукты, совместимые растворители, кислоты, консерванты, буферные вещества, антиоксиданты, хелатные добавки, гигроскопические средства и им подобные.

Хитозан

30

40

25 Хитозан представляет собой линейный полисахарид, состоящий из распределенных случайным образом β-(1-4)-связанного D-глюкозамина (дезацетилированная молекула) и N-ацетил-D-глюкозамина (ацетилированная молекула). Известно, что он имеет широкое применение в сельском хозяйстве и садоводстве для обработки воды, в химической промышленности, фармацевтике и биомедицине.

К его известным свойствам относится ускорение свертывания крови. Однако специалистам в данной области неизвестно, что с ним следует обращаться с осторожностью и учитывать поведение хитозана при его воздействии с фармацевтически активным ингредиентом, таким как антибактериальное или противогрибковое средство.

Известно, что он обладает свойствами образовывать пленку, увеличивать вязкость и обладает мукоадгезией, и что он используется в качестве связывающего и измельчающего вещества в составе таблеток.

В общем случае хитозан поглощает влагу из атмосферы/окружающей среды, и количество поглощающей влаги зависит от исходного содержания влаги, температуры и относительной влажности среды.

Он считается нетоксичным и не вызывающим раздражения веществом. Он биологически совместим как со здоровой, так и инфицированной кожей, и было показано, что он является биологически разлагаемым, поскольку его получают из креветок, кальмаров и крабов.

Хитозан вследствие своих уникальных свойств ускоряет заживление ран и регенерацию. Он обладает положительным зарядом и растворим в растворах от кислого до нейтрального. Хитозан обладает биоадгезией и легко связывается с отрицательно заряженными поверхностями, такими как слизистые оболочки. Хитозан увеличивает перенос полярных лекарственных средств через эпителиальные поверхности. Свойства

хитозана позволяют ему быстро свертывать кровь, и недавно он получил одобрение в США для использования в повязках и других гемостатических материалах.

Хитозан не вызывает аллергии и имеет естественные антибактериальные свойства, еще более способствующие его применению. В качестве биоматериала, образующего микропленку, хитозан помогает уменьшить ширину раны, контролирует проникновение кислорода к данному месту, поглощает выделение из раны и разлагается энзимами тканей, которые очень востребованы для ускорения заживления. Он также уменьшает зуд, создавая успокаивающий эффект. Он также действует как гигроскопическое средство. Он также оказывается полезным при лечении обычных незначительных порезов и ранок, ожогов, келоидов, диабетических и венозных язв. Хитозан, используемый в данном изобретении, поступает с различным молекулярным весом в диапазоне от 1 kdal до 5000 kdal.

Хитозан обсуждается на форуме USP в отношении возможности отнести его к функциональным вспомогательным веществам. Поскольку хитозан в основе является полимером, имеется несколько сортов его, отличающихся молекулярным весом. Различные сорта хитозана включают хитозан с длинной цепью, хитозан с цепью средней длины и хитозан с короткой цепью. Сорта с длинными, средними и короткими цепями соответствуют молекулярному весу хитозана.

В общем случае сорт с длинной цепью имеет молекулярный вес в диапазоне от 500000 до 5000000 Da, сорт с цепью средней длины имеет молекулярный вес в диапазоне от 100000 до 2000000 Da, а сорт с короткой цепью имеет молекулярный вес от 50000 до 1000000 Da.

Молекулярный вес хитозана играет важную роль в данной композиции. Хитозан с более высоким молекулярным весом сообщает системе большую вязкость, а хитозан с низким молекулярным весом придает системе меньшую вязкость.

Однако сорт хитозана с цепями средней длины придавал композиции оптимальный уровень вязкости. Поскольку лекарственная форма представляет собой крем, соответствующие уровни вязкости необходимы для того, чтобы достичь его хорошего распределения по коже.

Авторы сделали окончательный выбор в пользу хитозана со средней длиной цепи для данного изобретения, поскольку он придавал необходимые реологические свойства крему, не снижая терапевтической активности как активных компонентов, так и хитозана. Концентрация хитозана с цепями средней длины была тщательно подобрана на основании нескольких лабораторных испытаний и доклинических исследований эффективности на животных.

Антибактериальные средства для местного применения

30

40

Антибактериальные средства для местного применения предназначены для нанесения на кожу в случаях бактериальных инфекций, вызванных Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, устойчивым к метицилину Staphylococcus aureus (MRSA) и т.п.

Антибактериальные средства действуют путем подавления синтеза стенок клеток вследствие соединения с рибосомами бактерий и препятствуя комбинации рибосом mPHK

Согласно другой гипотезе полагают, что антибактериальные средства вынуждают рибосомы производить цепи пептидов с ошибочными аминокислотами, что полностью разрушает клетку бактерии.

Антибактериальные средства для местного применения включают следующие вещества, но не ограничиваются ими: фусидат натрия, мупироцин кальция, гентамицин, неомицин, сульфадиазин серебра, ципрофлоксацин, фрамицетин сульфат, хинидохлор,

повидон-йод, сизомицин, нитрофурал и им подобные.

Фрамицетина сульфат

Фрамицетина сульфат принадлежит к группе лекарственных препаратов, известных, как антибиотики. Фрамицетина сульфат представляет собой антибиотик, обладающий бактерицидным действием с широким антибактериальным спектром и принадлежащий к группе аминогликозидов и сульфатной соли неомицина В. Он используется для лечения бактериальных инфекций благодаря способности убивать бактерии, вызывающие инфекцию, или останавливать их рост.

Молекулярная формула Фрамицетина сульфата $C_{23}H_{46}N_6O_{13}\times H_2SO_4$ и молекулярный вес 614.64374. Его химическое название (2R,3S,4R,5R,6R)-5-амино-2-(аминометил)-6-[(1R,2R,3S,4S,68)-4,6-диамино-2-[(2P,3R,4S,5R)-4-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3-амино-6-(аминометил)-4,5-дигидрокси-оксан-2-ил]окси-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]окси-3-гидрокси-циклогексил]окси-оксан-3,4-диола сульфат. Он представляет собой белый или желтовато-белый, гигроскопический порошок, растворимый в воде.

Фармакология и механизм действия

15

45

Фрамицетин является активным в отношении Staphylococcus spp., включая коагулазаотрицательные Staphylococci, Escherichia coli, Klebsiella spp., Salmonella, Shigella, Enterobacter spp., Proteus spp., Serratia marcescens, Pasteurella spp., Vibrio spp., Borellia и Leptospira spp.и Mycobacterium tuberculosis, также включая штаммы, устойчивые к стрептомицину.

Фрамицин показывает сравнительно высокую активность в отношении некоторых штаммов Pseudomonas aeruginosa, которые представляют собой патогенные микроорганизмы, вызывающие наибольшие проблемы. Устойчивость к фрамицетину едва ли достигается даже после частого и очень продолжительного применения. С целью избежать возникновения устойчивости или с учетом расширения терапевтического действия в лекарственные формы, содержащие фрамицетин, обычно включают другие антибактериальные вещества, а также стероидные противовоспалительные средства.

В дерматологической практике фрамицетин назначается для лечения ран, язв, ожогов и других дефектов кожи, инфицированных чувствительными микроорганизмами. Этот антибиотик является предпочтительным средством для лечения бактериальных дерматозов и пиодермии, таких как импетиго, фурункулез и т.п.

В офтальмологии данный антибиотик успешно используется для лечения конъюнктивитов, блефаритов и инфекций передних сегментов глаза. Формы для местного применения, содержащие фрамицетин, показывают высокую эффективность при лечении язв роговицы. Несмотря на возможное проявление ототоксичности, фрамицетина сульфат один или в сочетании с другими антибактериальными или противовоспалительными средствами также используется для приготовления ушных капель. С учетом широкого использования фрамицетина в оториноларингологии и возникновения только отдельных подобных случаев, считается, что рост ототоксичности является незначительным после местного применения. Лекарственные формы для местного применения, содержащие фрамицетин, успешно применяются при лечении ринитов, вызванных стафилококками.

Возможно, механизм действия фрамицетина связан с подавлением синтеза протеинов у бактерий посредством связывания рибосомальных субъединиц.

Показания к применению

Фрамицетина сульфат активен в отношении широкого спектра как грамположительных, так и грам-отрицательных бактерий, которые обычно обнаруживаются при поверхностных инфекциях: стафилококков (включая штаммы, устойчивые к другим антибиотикам), Pseudomonas aeruginosa, кишечные бактерии и

пневмококки. Он переносится тканями исключительно хорошо.

Большинство продуктов для местного применения имеют форму либо кремов, либо мазей. Крем представляет собой препарат для местного применения, используемый для нанесения на кожу. Кремы представляют собой полутвердые эмульсии, являющиеся смесями масла и воды, в которые включены активные фармацевтические вещества (АВ). Они делятся на два типа: кремы типа масло в воде (М/В), которые состоят из мелких капелек масла, диспергированных в сплошной водной фазе, и кремы типа вода в масле (В/М), которые состоят из мелких капелек воды, диспергированных в сплошной масляной фазе. Кремы типа масло в воде удобны в использовании и, следовательно косметически приемлемы, поскольку они менее жирные и легче смываются водой. Мазь представляет собой вязкий полутвердый препарат, содержащий активные вещества, которые применяются местно на различных поверхностях тела. Связующее вещество мази известно как основа мази. Выбор основы мази зависит от клинического применения мази, и обычно используются основы мазей следующих типов:

- Углеводородные основы, например твердый парафин, мягкий парафин.
- Поглощающие основы, например ланолин, пчелиный воск.

Обе указанные выше основы являются маслянистыми и жирными по своей природе, и это приводит к нежелательным последствиям вроде сложности наложения на кожу и удаления с кожи. Кроме того, это также приводит к появлению пятен на одежде. Большинство продуктов для местного применения выпускается в виде кремов вследствие большей косметической привлекательности.

Значение рН для кислой среды составляют от 1 до 7, а значения рН для щелочной среды составляют от 7 до 14. Значение рН кожи человека находится приблизительно между 4,5 и 6. Значение рН кожи новорожденного ребенка ближе к нейтральному (рН=7), но быстро становится кислым. Видимо, этот природный механизм образовался для того, чтобы защитить кожу маленьких детей, поскольку кислота убивает бактерии. По мере того, как люди становятся старше, их кожа становится все более и более нейтральной и не может убивать столько бактерий, как раньше. Вот почему кожа становится слабой, и с ней начинаются проблемы. Когда значение рН становится ниже 6, у человека появляются реальные проблемы с кожей или кожные болезни. Это говорит о том, что необходимо выбрать лекарства для местного применения, у которых значение рН близко к значению рН у лиц молодого возраста.

Незначительный сдвиг значений рН в сторону щелочности создаст среду, способствующую бурному размножению микроорганизмов. Большинство продуктов для местного применения выпускается в виде кремов. Активные компоненты в составе крема доступны в ионизированном состоянии. В общем случае рецептуры кремов являются первым выбором фармацевтов при разработке и доводке лекарственных форм для местного применения, поскольку рецептуры кремов косметически привлекательны, а также поскольку активный компонент доступен в ионизированном состоянии и лекарство может быстро проникать в слой кожи, что делает данный состав благоприятным для пациента.

Значение рН крема, предлагаемого в данном изобретении, с функциональным биополимером, таким как хитозан, фрамицетин сульфат, составляет приблизительно от 3 до 6. С другой стороны промышленно выпускаемые мази являются жирными и косметически непривлекательными. Более того, поскольку активный компонент в мази находится в неионизированном виде, он медленно проникает в кожу.

Важно, чтобы активное лекарственное средство проникало в кожу и обеспечивало в коже оптимальную биологическую эффективность. Здесь важную роль играет размер

частиц активного лекарственного средства. Необходимо, чтобы активное лекарственное средство было доступно в состоянии коллоида или молекулярной дисперсии, для того, чтобы продукт имел высокую эффективность. Также это необходимо достичь в среде, безопасно совместимой с кожей по значению рН (4.0-6.0). Для того, чтобы добиться этого, важно выбрать соответствующие носители или совместные растворители для растворения или диспергирования лекарственного средства. Продукт, предложенный в данном изобретении, обладает очень высокой эффективностью вследствие выраженной активности фрамицетина сульфата как антибактериального и ранозаживляющего средства, которое доступно в коллоидной форме со сверхмелкими микрочастицами, что способствует его проникновению в кожу.

Обоснования использования сочетания фрамицетина сульфата и хитозана В настоящее время используются многочисленные виды местного лечения для лечения бактериальных инфекций. Однако отсутствует эффективная терапия одним лекарственным препаратом для защиты кожи, контроля поверхностного кровотечения, лечения ран и ожогов. Для того, чтобы удовлетворить эту необходимость и обеспечить доступную по цене и безопасную терапию для части населения, разбросанной по всем странам/общинам, предлагается терапия при помощи уникального сочетания хитозана, биополимера, обладающего омолаживающими свойствами, и фрамицетина в виде нового крема.

Фрамицетина сульфат в случае местного применения обладает высокой эффективностью в отношении первичных и вторичных бактериальных инфекций кожи различной этиологии вследствие своих антибактериальных свойств. Недостатком монотерапии одним местным антибактериальным средством является относительно медленное наступление эффекта.

Используя в композиции фрамицетина сульфат и хитозан, можно оптимизировать свойства антибактериального препарата и хитозана. Поскольку хитозан является продуктом, образующим пленку, биосовместимым и неаллергенным, он помогает защитить кожу, действуя в качестве барьера. Он также уменьшает поверхностное кровотечение, вызванное расчесыванием, а также останавливает подвижность патогенных микроорганизмов вследствие своего катионного заряда.

Свойства фрамицетина сульфата и хитозана в отношении регенерации кожи широко используются в данном изобретении, и они максимально обеспечивают терапевтическую пользу для пациента, способствуя быстрейшему заживлению. Это обеспечивает благоприятное воздействие на пациента при лечении ран на коже и ожогов, сопровождающихся бактериальными инфекциями.

Включение хитозана в данную композицию обеспечивает появление многих свойств, которые рассматриваются чрезвычайно важными при лечении кожных болезней. Сочетание хитозана с фрамицетина сульфатом является уникальным и новым, поскольку оно нигде в мире недоступно в промышленном масштабе.

40 Идея подобной комбинации оправдывается при рассмотрении физических, химических и терапевтических свойств хитозана, который используется в сочетании с фрамицетина сульфатом.

Изобретательские аспекты данного изобретения

20

25

Еще один изобретательский аспект данного изобретения состоит в том, что добавление в кремовую основу функционального вспомогательного вещества не является непосредственным процессом простого добавления. Изобретатель обнаружил, что совместимость функционального наполнителя, такого как хитозан, с другими веществами в креме является критически важной. Это происходит потому, что

несовместимость ухудшает стабильность конечного продукта. Например, изобретатели обнаружили, что хорошо известные вспомогательные вещества, такие как ксантановая камедь и карбопол, которые использовались в различных случаях в качестве стабилизаторов, не могут быть использованы в сочетании с функциональными биополимерами, такими как хитозан.

Вспомогательные вещества в лекарственных формах местного применения включают полимеры, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и т.п. Полимеры используются в качестве желирующих веществ, суспендирующих агентов, загустителей, модификаторов высвобождения, разбавителей и т.п. Поверхностно-активные вещества используются в качестве увлажняющих средств, эмульгаторов, растворителей, усилителей высвобождения и т.п.

В общем случае полимеры и поверхностно-активные вещества могут обладать или не обладать ионным зарядом. Они по своей природе могут быть анионогенными, катионогенными или неионогенными. Если анионогенные наполнители включаются в композицию, они взаимодействуют с катионогенными наполнителями композиции и образуют вследствие несовместимости продукты, которые не являются гомогенными и эстетически привлекательными, и создают нежелательные побочные продукты, возможно аллергены, загрязняющие вещества, токсические вещества и т.п.

Поскольку лекарственная форма предназначена для лечения больных людей, подобную несовместимость продуктов нельзя допустить, и это создает дополнительные сложности для пациентов.

Изобретатели тщательно проверили все вспомогательные вещества, которые включали полимеры и поверхностно-активные вещества, прежде чем разработать композицию. Глубокое изучение было проведено после того, как был отобран короткий перечень вспомогательных веществ. Особое внимание было уделено возможным взаимодействиям между вспомогательными веществами, и были проведены подробные эксперименты.

Для того, чтобы было возможно привести несколько примеров анионно-катионного взаимодействия в креме, изобретатели изготовили несколько композиций, включающих фрамицетина сульфат (см. Таблицы 1-5) и содержащих ксантановую камедь и хитозан, полиакрилат и хитозан, лаурилсульфат натрия и хитозан, докузат натрия и хитозан, а также аравийскую камедь и хитозан. Результаты ясно указывают на присутствие взаимодействия, которое можно было хорошо видеть как отдельные кусочки во всей системе. Конечный продукт также был лишен эстетической привлекательности и однородности. Прилагаемая Фиг.1 ясно объясняет взаимодействие между хитозаном и неподходящими анионогенными вспомогательными веществами. На основании этих наблюдений и глубоких знаний о вспомогательных веществах изобретатели пришли к разумной формуле без каких-либо возможных взаимодействий.

o Ta6	Таблица 1					
	Состав крема, содержащего фрамицетина сульфат, с хитозаном и ксантановой камедью					
№ п/п Ингредиенты % (в в шении						
1 Фрамицетина сульфат		1,00				
2		Ксантановая камедь	1,00			
3		Цетостеариловый спирт	8,25			
5 4		Белый мягкий парафин	8,25			
5		Полиаксил 20 цетостеариловый эфир (Макрогол цетостеарат-1000)	2,50			
6		Пропиленгликоль	5,00			
7		Метилпарагидроксибензоат	0,2			
8		Пропилпарагидроксибензоат	0,02			

RU 2536266 C2

9	Светлый жидкий парафин	5,00		
10	Динатриевая соль EDTA	0,1		
11	Безводный двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий 0,5			
12	Хитозан 0,25			
13	Молочная кислота	0,10		
14	Очищенная вода	68,00		

5

40

45

	Состав крема, содержащего фрамицетина сульфат, с хитозаном и полиакрилатом					
№ п/п	Ингредиенты	% (в весовом отношении)				
1	Фрамицетина сульфат	1,00				
2	Полиакрилат	0,75				
3	Цетостеариловый спирт	8,25				
4	Белый мягкий парафин	8,25				
5	Полиаксил 20 цетостеариловый эфир (Макрогол цетостеарат-1000)	2,50				
6	Пропиленгликоль	5,00				
7	Метилпарагидроксибензоат	0,2				
8	Пропилпарагидроксибензоат	0,02				
9	Светлый жидкий парафин	5,00				
10	Динатриевая соль EDTA	0,1				
11	Безводный двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий	0,5				
12	Хитозан	0,25				
13	Молочная кислота	0,10				
14	Очищенная вода	68,00				

	Состав крема, содержащего фрамицетина сульфат, с хитозаном и лаурилсульфатом натрия					
	№ п/п	Ингредиенты	% (в весовом отношении)			
25	1	Фрамицетина сульфат	1,00			
	2	Лаурилсульфат натрия	1,00			
	3	Цетостеариловый спирт	8,25			
	4	Белый мягкий парафин	8,25			
	5	Полиаксил 20 цетостеариловый эфир (Макрогол цетостеарат-1000)	2,50			
	6	Пропиленгликоль	5,00			
30	7	Метилпарагидроксибензоат	0,2			
	8	Пропилпарагидроксибензоат	0,02			
	9	Светлый жидкий парафин	5,00			
	10	Динатриевая соль EDTA	0,1			
	11	Безводный двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий	0,5			
	12	Хитозан	0,25			
35	13	Молочная кислота	0,10			
	14	Очищенная вода	68,00			

Таблица	4					
	Состав крема, содержащего фрамицетина сульфат, с хитозаном и докузатом натрия					
№ п/п	Ингредиенты	% (в весовом отношении)				
1	Фрамицетина сульфат	1,00				
2	Докузат натрия	1,00				
3	Цетостеариловый спирт	8,25				
4	Белый мягкий парафин	8,25				
5	Полиаксил 20 цетостеариловый эфир (Макрогол цетостеарат-1000)	2,50				
6	Пропиленгликоль	5,00				
7	Метилпарагидроксибензоат	0,2				
8	Пропилпарагидроксибензоат	0,02				
9	Светлый жидкий парафин	5,00				
10	Динатриевая соль EDTA	0,1				

11	Безводный двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий 0,5	
12	Хитозан	0,25
13	Молочная кислота	0,10
14	Очищенная вода	68,00

5 Таблица	Таблица 5			
	Состав крема, содержащего фрамицетина сульфат, с хитозаном и аравийской камедью			
№ п/п	Ингредиенты	% (в весовом отношении)		
1	Фрамицетина сульфат	1,00		
2	Аравийская камедь	1,00		
3	Цетостеариловый спирт	8,25		
4	Белый мягкий парафин	8,25		
5	Полиаксил 20 цетостеариловый эфир (Макрогол цетостеарат-1000)	2,50		
6	Пропиленгликоль	5,00		
7	Метилпарагидроксибензоат	0,2		
8	Пропилпарагидроксибензоат	0,02		
9	Светлый жидкий парафин	5,00		
10	Динатриевая соль EDTA	0,1		
11	Безводный двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий	0,5		
12	Хитозан	0,25		
13	Молочная кислота	0,10		
14	Очищенная вода	68,00		

Описанные выше продукты (Таблицы 1-5) являются примерами продуктов, которые не образуют гомогенных кремов, но образуют негомогенные кремы вроде того, который показан на Фиг.1. Однако пропорции, указанные в этих примерах, являются тем, чем может воспользоваться специалист в данной области, основываясь на доступной в настоящее время информации. Только после глубоких и многочисленных испытаний и ошибок можно будет прийти к правильным типам и пропорциям вспомогательных веществ.

Как уже говорилось ранее, при терапии с использованием фрамицетина сульфата обеспечивается улучшение состояния при бактериальных инфекциях. Однако лечение одним лекарственным средством не решало до настоящего времени таких проблем, как защита кожи, кровотечение в данном месте, подвижность патогенных микроорганизмов и их перемещение с одного места на другое и т.п.

Данное изобретение, давая возможность использовать один лекарственный препарат, заполняет этот пробел путем включения хитозана и получения необходимого эффекта защиты кожи (благодаря свойству образовывать пленку), остановки кровотечения (благодаря свойству свертывать кровь) и иммобилизации патогенных микроорганизмов (благодаря катионогенному электростатическому свойству).

Терапевтическая ценность возрастает благодаря включению функционального вспомогательного вещества в форме хитозана, который представляет собой биополимер в матрице крема. Увеличение ценности представляет собой совокупность следующих функциональных признаков биополимера:

- образование микропленки на поверхности кожи;

20

- ускоренное свертывание крови по сравнению с кремами, которые не содержат пленкообразных биополимеров;
- электростатическая иммобилизация поверхностных микробов за счет катионного заряда биополимера;
 - значительное ускорение эпителизации или регенерации кожи.

Потребовались следующие изобретательские усилия при разработке технологи, включающей введение функционального биополимера в дерматологические продукты

рецептурно отпуска:

5

25

30

- выявление дополнительной терапевтической ценности, которую дает такое введение;
- выявление проблем, связанных с физико-химической стабильностью продукта, возникших вследствие введения биополимера;
- создание препарата в формате одной лекарственной формы для тех случаев, когда была выявлена бактериальная инфекция.

Важность лечения в формате одного лекарственного препарата, в особенности в странах с низким уровнем экономического развития, невозможно переоценить. В отсутствие доступа к врачу общей практики в большинстве районов южной Азии или Африки, не говоря уже о дерматологах, композиция в формате одного лекарственного препарата существенно увеличивает возможность устранить основную причину кожного заболевания и в то же время позволить коже восстановиться.

При дерматологических нарушениях доступные в настоящее время методы лечения не решают проблем, подобных защите кожи, остановки кровотечения и т.п. Уникальная новаторская композиция, предложенная в данном изобретении, улучшает состояние кожи, восстанавливая его одновременно с подавлением поверхностного кровотечения в этом месте. Хорошо известно, что если поверхностное кровотечение оставить без лечения, это приведет к вторичным микробным инфекциям. В данном изобретении успешно решается эта неудовлетворенная потребность.

20 Кроме того, по мере постоянно увеличивающегося давления на систему медицинского обеспечения и недостаточности/высокой стоимости персонала, по всему миру возникла насущная потребность разрешить следующие проблемы в подобных случаях:

- Пациенты ожидают лечения слишком долго;
- Когда они попадают в стационар, то остаются там чересчур долго;
- Им приходится возвращаться туда чаще, чем требуется.

Сокращение времени пребывания является ключевой проблемой, которую надо решать в большинстве случаев. Данное изобретение, в котором предлагается терапия с помощью одного лекарственного средства, значительно сокращает общее время лечения серьезных заболеваний кожи.

Предпочтительный вариант выполнения №1

Новый дерматологический крем для местного лечения бактериальных инфекций кожи и заживления связанных с ними ран, причем указанный крем содержит фрамицетина сульфат и биополимер, включенные в кремовую основу, а указанная кремовая основа содержит по крайней мере одно вещество из каждой следующей группы: консервант, первичный и вторичный эмульгатор, воскообразный продукт, совместный растворитель, кислоту и воду, предпочтительно очищенную воду.

Вариант выполнения №1

Новый дерматологический крем, как он раскрыт в предпочтительном варианте выполнения №1, при этом указанный крем, кроме того, содержит любое вещество из группы, включающей буферное вещество, антиоксидант, хелатную добавку, гигроскопическое средство или любую их комбинацию.

Вариант выполнения №2

Новый дерматологический крем, как он раскрыт в предпочтительном варианте выполнения №1, в котором:

- указанное вещество фрамицитина сульфат добавляется в количестве от приблизительно 0,5% в весовом отношении до приблизительно 15% в весовом отношении, предпочтительно от 0,5% до 5,0% в весовом отношении, и более предпочтительно

- приблизительно 1,0% в весовом отношении; и
- указанный биополимер представлен в виде хитозана, добавляемого в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% в весовом отношении, предпочтительно от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,5% в весовом отношении, и в самом предпочтительном варианте приблизительно 0,25% в весовом отношении, при этом указанный хитозан представлен соответствующим фармакопеи США с учетом его категории как функционального вспомогательного вещества и выбирается из хитозана любого сорта, такого как хитозан с длинной цепью, цепью средней длины и короткой цепью, и имеет молекулярный вес в диапазоне от 50 kDa до 5000 kDa,
- указанные первичный и вторичный эмульгаторы выбираются из группы, включающей кетостеариловый спирт, кетомакрогол-1000, цетиловый спирт, стеариловый спирт, полисорбат-80, Span-80 и им подобные, и добавляются в количестве от приблизительно 1% в весовом отношении до 20% в весовом отношении; указанные воскообразные продукты выбираются из группы, включающей белый мягкий парафин, жидкий парафин, твердый парафин и им подобные или любую их комбинацию, и добавляются в количестве от приблизительно 5% в весовом отношении до 50% в весовом отношении; указанный совместный растворитель выбирается из группы, включающей пропиленгликоль, гексиленгликоль, полиэтиленгликоль-400 и им подобные или любую их комбинацию, и добавляются в количестве от приблизительно 5% в весовом отношении до 50% в весовом отношении; указанная кислота выбирается из группы, включающей HCl, H₂SO₄, HNO₃ и молочную кислоту, и им подобные или любую их комбинацию, и добавляется в количестве от приблизительно 0,005% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении; указанный консервант выбирается из группы, включающей метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, хлорокрезол, сорбат калия, бензойную кислоту, 2-феноксиэтанол, бензиловый спирт и им подобные или любую их комбинацию, и добавляется в количестве от приблизительно 0,05% в весовом отношении до 2,5% в весовом отношении; указанная вода добавляется в интервале от 20% в весовом отношении до 85% в весовом отношении, предпочтительно от 40% в весовом отношении до 80% в весовом отношении, более предпочтительно от 65% в весовом отношении до 75% в весовом отношении, предпочтительно очищенная вода.

Вариант выполнения №3

Новый крем, как он раскрыт в предпочтительном варианте выполнения №1 и варианте выполнения №2, содержащий, кроме того, буферное вещество, которое выбирается из группы, включающей двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий, ортофосфорный кислый натрий, кальция лактат и им подобные или любую их комбинацию, и добавляется в количестве от приблизительно 0,05% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении.

Вариант выполнения №4

Новый крем, как он раскрыт в предпочтительном варианте выполнения №1 и вариантах выполнения №2 и №3, включающий, кроме того, антиоксидант, который выбирается из группы, включающей бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуин и им подобные или любую их комбинацию, и добавляется в количестве от приблизительно 0,001% в весовом отношении до 1% в весовом отношении.

Вариант выполнения №5

45

Новый крем, как он раскрыт в предпочтительном варианте выполнения №1 и вариантах выполнения №2-4, включающий, кроме того, хелатную добавку, которая выбирается из группы, включающей динатриевую соль EDTA и ей подобные или любую их комбинацию, и добавляется в количестве от приблизительно 0,05% в весовом

отношении до 1% в весовом отношении.

Вариант выполнения №6

Новый крем, как он раскрыт в предпочтительном варианте выполнения №1 и вариантах выполнения №2-4, включающий, кроме того, гигроскопическое средство, которое выбирается из группы, включающей глицерин, сорбитол, пропиленгликоль и им подобные или любую их комбинацию, и добавляется в количестве от приблизительно 5% в весовом отношении до 50% в весовом отношении.

Вариант выполнения №7

Раскрывается способ изготовления крема, при этом указанный способ включает шаги введения фрамицетина сульфат и биополимера в кремовую основу, содержащую по крайней мере одно вещество из каждой группы: консервант, первичный и вторичный эмульгатор, воскообразный продукт, совместный растворитель, кислоту и воду, предпочтительно очищенную воду и перемешивание всех ингредиентов до образования гомогенного крема.

Вариант выполнения №8

Способ приготовления крема, как он раскрыт в варианте №7, в котором ингредиенты, кроме того, включают любое вещество из группы, включающей буферное вещество, антиоксидант, хелатную добавку, гигроскопическое средство, стабилизатор или любую их комбинацию.

20 Вариант выполнения №9

Новый крем, как он раскрыт в любом из приведенных выше вариантов, в котором хитозан имеет молекулярный вес в диапазоне от 1 kdal до 5000 kdal.

Далее данное изобретение будет разъяснено со ссылками на сопровождающие примеры, содержащие данные по составу и исследованию стабильности, которые, тем не менее, не имеют цели каким-либо образом ограничить изобретение.

Пример І

	Крем, содержащий 1% фрамицетина сульфат+хито	эзан
№ п/п	Ингредиенты	% (в весовом отношении)
1	Фрамицетина сульфат	1
2	Кетостеариловый спирт	8,25
3	Белый мягкий парафин	8,25
4	Полиоксил 20 кетостеариловый эфир (Кетомакрогол-1000)	2,50
5	Пропиленгликоль	5,00
6	Метилпарабен	0,2
7	Пропилпарабен	0,02
8	Светлый жидкий парафин	5,00
9	Динатриевая соль EDTA	0,1
10	Двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий	0,5
11	Хитозан	0,25
12	Молочная кислота	0,10
13	Очищенная вода	69,00

Сравнение Таблицы 6 с Таблицами 1-5 иллюстрирует различие в продуктах, которые обусловлены традиционным составом лекарственного средства и новым подходом, принятым в данном изобретении.

Эксперименты по исследованию стабильности активного вещества проводились (см. Таблицы 7-9) с использованием продукта, предложенного в данном изобретении. Испытания проводились с целью наблюдать (или измерить, если возможно) внешний вид продукта, значение рН и количественный анализ активного вещества на протяжении определенного промежутка времени. Каждый грамм продукта, предложенного в данном

изобретении и используемого в испытаниях, содержал соответствующее количество антибактериального средства. Продукт, используемый в тестах по исследованию стабильности, содержал приблизительно 10% избыточного количества активного вещества (избыток). Он был упакован в мягкую алюминиевую тубу.

Представлены подробные результаты испытаний продукта данного изобретения. Процентное содержание фрамицетина сульфата, используемого во всех примерах, измерялось в весовом отношении по отношению к конечному продукту.

Продукт: Крем, содержащий фрамицетина сульфат

Упаковка: Мягкая алюминиевая туба

10

25

30

45

Состав: Каждый грамм содержит: і) Фрамицетина сульфата ІР 1% в весовом отношении

	Таблица 7					
	Описательный тест. Партия № FSC-13					
		И	змеряемый параметр: Вн	ешний вид		
15	Наилучи	цее значение измеряемого	параметра: Гомогенный	вязкий крем от белого д	о кремового цвета	
		Способ изм	ерения: Наблюдения нев	ооруженным глазом		
	Условия	Начальное значение	1 ^{ый} месяц	2 ^{ой} месяц	3 ^{ий} месяц	
	40°С 75% относит. влаж-ти	Гомогенный вязкий крем от белого до кремового цвета	Гомогенный вязкий крем от белого до кремового цвета	Гомогенный вязкий крем от белого до кремового цвета	Гомогенный вязкий крем от белого до кремового цвета	
20	30°С 65% относит. влаж-ти		то же самое	то же самое	то же самое	
	25°С 60% относит. влаж-ти		то же самое	то же самое	то же самое	
	термоциклирование		то же самое	-	-	
	замораживание-отта-ивание		то же самое	-	-	

Таблица 8						
	Исследование рН. Партия № FSC-13					
И	змерительный параме	тр: рН; Предел измеряемо	го параметра: 3-6			
	Способ измер	рения: Цифровой измерит	ель рН			
Условия	Начальное значение	1 ^{ый} месяц	2 ^{ой} месяц	Зий месяц		
40°С 75% относит. влаж-ти	4,52	4,51	4,50	4,50		
30°С 65% относит. влаж-ти	-	4,52	4,51	4,50		
25°С 60% относит. влаж-ти	-	4,52	4,52	4,51		
термоциклирование	-	4,49	-	-		
замораживание-оттаивание	-	4,50	-	-		

35	Таблица 9				
		Количественный анал	из (%), Партия № FSC-	13	
		Измеряемый параметр	: Количественный ана.	пиз	
		Пределы измеряемог	о параметра: 90-110 (%);	
	Метод измерения: HPLC (жидкостная хроматография высокого давления)				
	Условия	Начальное значение	1 ^{ый} месяц	2 ^{ой} месяц	3 ^{ий} месяц
40	40°С 75% относит. влаж-ти	108,57	108,46	108,16	108,02
	30°С 65% относит. влаж-ти	-	108,53	108,41	108,36
	25°С 60% относит. влаж-ти	-	108,54	108,42	108,40
	термоциклирование	-	108,20	-	-
	замораживание-оттаивание	-	108,22	-	-

Способ применения крема

Крем наносится после тщательной очистки и просушивания пораженного участка. Следует наносить достаточное количество крема для того, чтобы покрыть пораженную кожу и окружающую ее область. Крем следует наносить 2-4 раза в день в зависимости

от состояния кожи в течение всего периода лечения, даже в случае улучшения симптомов. Эксперименты

Эксперименты проводились с кремом в лабораторных условиях, а также с использованием подходящих животных, которым наносились раны путем вырезания.

Исследовались четыре аспекта сокращения площади раны, эпителизация, время свертывания крови и образования пленки. Совместное исследование этих аспектов позволило предположить, что микробы были иммобилизованы, что и приводило к эффективному заживлению ран.

А. Сокращение площади ран:

10

Активность крема, предложенного в данном изобретении, при заживлении вырезанных ран определялась путем испытания на животных. Вырезанная рана диаметром 2,5 см наносилась путем вырезания кожи на полную ее толщину. Величина уменьшения площади раны, наблюдаемая в течение определенного периода времени, указывала на то, что крем, предложенный в данном изобретении, показал значительно лучшие результаты в отношении сокращения площади раны по сравнению с теми, которые достигались при нанесении традиционного крема.

В. Время эпителизации:

При использовании крема, предложенного в данном изобретении, эпителизация раны происходит за меньшее число дней по сравнению со временем, необходимым для эпителизации при использовании традиционного крема. Следовательно, одно из преимуществ крема, предложенного в данном изобретении, состоит в том, что он способствует более быстрой эпителизации кожи, чем при использовании традиционных кремов.

С. Свертывание крови:

25 Наблюдалось время свертывания крови в обеих группах животных: не получающей лечения контрольной группе и испытуемой группе животных, получающей лечение продуктом данного изобретения. Статистически значимое сокращение времени свертывания крови у получающей лечение группы животных было отмечено по сравнению с контрольной группой животных. Среднее сокращение времени свертывания крови, составляющее от 35 до 60%, наблюдалось при использовании продукта данного изобретения.

Свойство образовывать пленку:

Из Фиг.1 становится очевидно, что хитозан не теряет своего свойства образовывать пленку в присутствии вспомогательных веществ, используемых в рецептуре крема, предложенного в данном изобретении.

Результаты и их обсуждение:

Очевидно, что свойство хитозана в том случае, когда он используется в рецептурах, содержащих вспомогательные вещества, используемые в данном изобретении, нисколько не ухудшаются. Этого удалось достичь путем тщательного отбора вспомогательных веществ. Например, наши эксперименты показывают, что такие широко используемые вспомогательные вещества, как ксантановая камедь или карбопол, в сочетании с хитозаном образуют осадок вследствие катионных, анионных взаимодействий.

Как показали испытания на животных, терапевтическое действие, обусловленное добавлением хитозана к фрамицетина сульфату, представлено в следующей таблице при рассмотрении различных аспектов терапевтического лечения плохого состояния кожи:

Таблица 10		
Терапевтический аспект	Существующие кремы	Продукт данного изобретения

1. Время свертывания	явно не заявляется	Статистически значимое сокращение времени свертывания, о чем свидетельствуют доклинические испытания на животных
2. Иммобилизация микробов	явно не заявляется	Ожидается иммобилизация поверхностных микробов вследствие катионного заряда хитозана
3. Содействие росту эпидермиса	явно не заявляется	Хорошо известно, что хитозан обладает свойствами, которые обуславливают значительное благоприятное действие на рост эпидермиса. Этот функциональный аспект хитозана сохраняется в продукте данного изобретения
4. Образование микропленки	явно не заявляется	Да (см. Фиг.2)
5. Полное действие лекарственного средства на заживление раны	Стандартные, как для существующих продуктов	Обладает более высокими заживляющими свойствами

5

Очевидно, что способность образовывать пленку у хитозана, включенного в крем, обеспечивает лучший доступ фрамитецина сульфата к инфицированной области и приводит к лучшему действию этого активного вещества.

Терапевтическая эффективность при местном применении крема, предложенного в данном изобретении, обусловлена выраженной антибактериальной активностью фрамицетина сульфата в отношении организмов, вызывающих кожные инфекции, уникальной способностью активных веществ проникать в неповрежденную кожу и свойства хитозана заживлять и успокаивать.

Из приведенного выше обсуждения становится очевидным, что данное изобретение предлагает следующие преимущества и уникальные аспекты по сравнению с имеющимися в настоящее время дерматологическими композициями для лечения бактериальных инфекций:

- 1. Крем, предложенный в данном изобретении, включает благоприятно действующий на кожу биополимер в форме хитозана, который повышает терапевтический эффект. Это становится очевидным из сокращения времени свертывания крови, возрастания эффекта эпителизации и более быстрого избавления от инфекции.
- 25 2. Крем, предложенный в данном изобретении, включает биополимер, не жертвуя при этом стабильностью матрицы крема и не оказывая отрицательного действия на свойства известных активных фармацевтических ингредиентов. Этого удалось добиться путем тщательного отбора функциональных вспомогательных веществ, что позволит обойти нежелательные аспекты физико-химической совместимости/стабильности и биологического высвобождения.
 - 3. Крем, предлагаемый в данном изобретении, обеспечивает интегральное лечение одним препаратом, чего до сих пор не удалось добиться в дерматологических композициях рецептурного отпуска.
 - 4. Новый крем, предлагаемый в данном изобретении, сохраняет соответствующую стабильность/эффективность в условиях окружающей среды и не требует особого контроля температуры во время транспортировки/хранения, следовательно, он далеко продвинется в достижении этих социальных целей.

Согласно еще одному варианту выполнения данного изобретения также предлагается способ лечения бактериальных инфекций кожи и заживления ран, включающий контакт кожи человека с раскрытой выше композицией.

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 проиллюстрированными вариантами выполнения, но прилагаемыми пунктами патентных притязаний и их правовыми эквивалентами.

Формула изобретения

- 1. Дерматологический крем, предназначенный для местного лечения бактериальных инфекций кожи и для заживления связанных с ними ран, содержащий фрамитецина сульфат и биополимер, включенные в кремовую основу, которая содержит по крайней мере одно вещество из каждой следующей группы: консервант, первичный и вторичный эмульгатор, выбранные из группы, содержащей кетостеариловый спирт, кетомакрогол-1000, полисорбат-80 и Span-80; парафин в качестве воскообразного продукта; совместный растворитель, выбранный из группы, включающей пропиленгликоль, гексиленгликоль и полиэтиленгликоль-400; азотную кислоту или молочную кислоту и воду, а указанный биополимер предпочтительно является хитозаном.
 - 2. Дерматологический крем по п.1, в котором:

40

- указанный фрамитецина сульфат добавляется в количестве от 0,5% в весовом отношении до 15% в весовом отношении, предпочтительно от 0,5% и 5% в весовом отношении и более предпочтительно приблизительно 1,0% в весовом отношении; и
- указанный биополимер представлен в виде хитозана, добавляемого в количестве от 0,01% до 1% в весовом отношении, предпочтительно от 0,01% до 0,5% в весовом отношении и в самом предпочтительном варианте 0,25% в весовом отношении,
- указанные первичный и вторичный эмульгаторы добавляются в количестве от 1% в весовом отношении до 20% в весовом отношении;
- указанные воскообразные продукты выбираются из группы, включающей белый мягкий парафин, жидкий парафин, твердый парафин или их комбинацию, и добавляются в количестве от 5% в весовом отношении до 50% в весовом отношении;
- -указанный совместный растворитель добавляется в количестве от 5% в весовом отношении до 50% в весовом отношении;
- указанная кислота добавляется в количестве от 0,005% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении;
- указанный консервант выбирается из группы, включающей метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, хлорокрезол, сорбат калия, бензойную кислоту, 2-феноксиэтанол, бензиловый спирт или их комбинацию, и добавляется в количестве от 0,05% в весовом отношении до 2,5% в весовом отношении;
- указанная вода добавляется в интервале от 20% в весовом отношении до 85% в весовом отношении, предпочтительно от 40% в весовом отношении до 80% в весовом отношении, более предпочтительно от 65% в весовом отношении до 75% в весовом отношении, предпочтительно очищенная вода.
- 3. Дерматологический крем по пп.1 и 2, содержащий, кроме того, буферное вещество, которое выбирается из группы, включающей двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий, ортофосфорный кислый натрий, кальция лактат или их комбинацию, и добавляется в количестве от 0.05% в весовом отношении до 1.00% в весовом отношении.
- 4. Дерматологический крем по пп.1 и 2, содержащий, кроме того, антиоксидант, который выбирается из группы, включающей бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуин или их комбинацию, и добавляется в количестве от 0,001% в весовом отношении до 1% в весовом отношении.
- 5. Дерматологический крем по пп.1 и 2, содержащий, кроме того, хелатную добавку, которая выбирается из группы, включающей динатриевую соль EDTA, которая добавляется в количестве от 0,05% в весовом отношении до 1% в весовом отношении.
- 6. Дерматологический крем по пп.1 и 2, содержащий, кроме того, гигроскопическое средство, которое выбирается из группы, включающей глицерин, сорбитол,

RU 2536266 C2

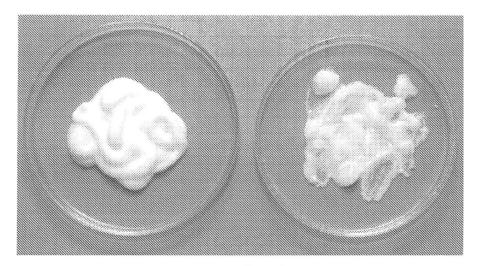
пропиленгликоль или их комбинацию, и добавляется в количестве от 5% в весовом отношении до 50% в весовом отношении.

- 7. Способ изготовления крема по п.1, который включает этапы введения фрамитецина сульфата и биополимера в кремовую основу, и перемешивание всех ингредиентов до образования гомогенного крема.
- 8. Способ изготовления крема по п.7, в котором ингредиенты, кроме того, включают вещество из группы, включающей буферное вещество, антиоксидант, хелатную добавку, гигроскопическое средство, стабилизатор или их комбинацию.

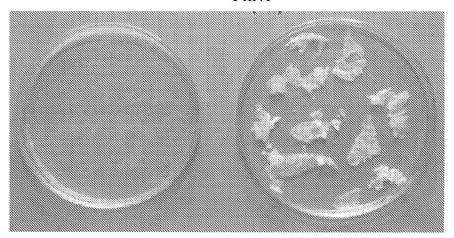
10

15

26
25
30
35
40
45



Фиг.1



Фиг.2