



(51) МПК
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011146230/15, 12.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 12.04.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 13.04.2009 IN 960/MUM/2009

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2013 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 27.12.2014 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2007087806 A1, 09.08.2007. WO 1990004398 A1, 03.05.1990. US 2008206161 A1, 28.08.2008. Larsen FS et. all "An efficient new formulation of fusidic acid and betamethasone 17-valerate (fucicort lipid cream) for treatment of clinically infected atopic dermatitis", Acta Derm Venereol. 2007;87(1):62-8., реферат. RU 2240781 C1, 27.11.2004. SU1380751 A2, 15.03.1988

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 14.11.2011

(86) Заявка РСТ:
 IB 2010/051552 (12.04.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2010/119385 (21.10.2010)

Адрес для переписки:
 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н,
 ОС Кузьмолово, а/я 5, Е.К.Аверьянову

(72) Автор(ы):

**ВАНАНГАМУДИ Сулур Субраманиам (IN),
 СРИНИВАСАН Мадхаван (IN),
 ЧУЛЛИЕЛ Неелакандан Нараянан (IN),
 СЕНТХИЛКУМАР Куппусамы (IN)**

(73) Патентообладатель(и):

ВАНАНГАМУДИ Сулур Субраманиам (IN)

(54) КРЕМ МЕДИЦИНСКОГО ЗНАЧЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ ФУСИДОВУЮ КИСЛОТУ, ИЗГОТОВЛЕННЫЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФУСИДАТА НАТРИЯ И ВКЛЮЧАЮЩИЙ БИОПОЛИМЕР, И СПОСОБ ЕГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой крем медицинского назначения для местного лечения бактериальных инфекций и для заживления ран, который содержит фуцидическую кислоту в количестве от 0,1% в весовом отношении до 25% в весовом отношении и биополимер,

предпочтительно хитозан, при этом фуцидическая кислота образуется *in situ* в среде, лишенной кислорода, указанный крем содержит фуцидическую кислоту, образованную *in situ* путем превращения фуцидата натрия при медленном добавлении кислоты, с размером частиц активного агента вещества от 2,33 мкм до 16,3 мкм, а биополимер

введен в кремовую основу, содержащую по меньшей мере один ингредиент каждого типа: первичный и вторичный эмульгаторы, выбранные из группы, содержащей кетостеариловый спирт, кетомакрогол-1000, полисорбат-80, Span-80, парафин в качестве воскообразного продукта, совместный растворитель, выбранный из группы,

включающей пропиленгликоль, гексиленгликоль, полиэтиленгликоль-400, азотную кислоту или молочную кислоту и воду. Изобретение обеспечивает высокую устойчивость активного ингредиента на протяжении всего срока хранения. 2 н. и 10 з.п. ф-лы, 18 табл., 2 ил.

R U 2 5 3 7 0 2 3 C 2

R U 2 5 3 7 0 2 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011146230/15, 12.04.2010**
(24) Effective date for property rights:
12.04.2010
Priority:
(30) Convention priority:
13.04.2009 IN 960/MUM/2009
(43) Application published: **20.05.2013** Bull. № 14
(45) Date of publication: **27.12.2014** Bull. № 36
(85) Commencement of national phase: **14.11.2011**
(86) PCT application:
IB 2010/051552 (12.04.2010)
(87) PCT publication:
WO 2010/119385 (21.10.2010)
Mail address:
**188663, Leningradskaja obl., Vsevolozhskij r-n, OS
Kuz'molovo, a/ja 5, E.K.Aver'janovu**

(72) Inventor(s):
**VANANGAMUDI Sular Subramaniam (IN),
SRINIVASAN Madhavan (IN),
CHULLIEL Neelakandan Narayanan (IN),
SENTHILKUMAR Kuppusamy (IN)**
(73) Proprietor(s):
VANANGAMUDI Sular Subramaniam (IN)

(54) CREAM FOR MEDICAL APPLICATION CONTAINING FUSIDIC ACID PREPARED WITH USING SODIUM FUSIDATE AND CONTAINING BIOPOLYMER, AND METHOD FOR PREPARING IT

(57) Abstract:
FIELD: medicine, pharmaceuticals.
SUBSTANCE: invention refers to the pharmaceutical industry and represents a cream for medical application for local treatment of bacterial infections and for wound healing, which contains fusidic acid in an amount of 0.1 wt % to 25 wt % and a biopolymer, preferentially chitosan; fusidic acid is formed in situ in an oxygen-free medium; the above cream contains fusidic acid formed in situ by transforming sodium fusidate at adding the acid slowly, with a particle size of an active agent of the substance of 2.33 mcm to 16.3 mcm, while the biopolymer is

introduced into a cream base containing at least one ingredient of each type: primary and secondary emulsifying agents specified in a group containing ketostearyl alcohol, ketomacrogol-1000, polysorbate-80, Span-80, paraffin as a wax product, a combined solvent specified in a group containing propylene glycol, hexylene glycol, polyethylene glycol-400, nitric acid or lactic acid and water.

EFFECT: invention provides the high stability of the active ingredient during the whole shelf life.

12 cl, 18 tbl, 2 dwg

RU 2 537 023 C2

RU 2 537 023 C2

Область техники

Данное изобретение относится к первичным и вторичным бактериальным инфекциям кожи и ранам, включая ожоговые раны. В частности оно относится к крему, включающему фусидовую кислоту и биополимер в форме хитозана, и способу его
5 изготовления и его использования при лечении подобных инфекций и ран. Кроме того, фусидовая кислота в указанном креме образуется *in situ* с использованием фусидата натрия в качестве исходного фармацевтически активного вещества.

Предпосылки создания изобретения

В настоящее время имеется много видов лечения как местного, так и системного,
10 первичных и вторичных инфекций кожи, вызванных грамположительными организмами, 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/
15 антибактериальное средство такое, как фусидовая кислота и т.п.

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
20 большой площади удельной поверхности, и обеспечивает ощущение гладкости при нанесении на кожу. Однако серьезным недостатком, возникающим вследствие малого 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
25 АИ (фусидовой кислоты) в конечном составе крема.

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

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
35 данные по стабильности фусидовой кислоты в течение определенного промежутка времени.

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,
40 предпочтительней использовать кремы, а не мази.

Хорошо известны несколько аспектов использования фусидовой кислоты в качестве АИ:

- она является термолабильной;
- она доступна в рецептуре крема;
- 45 - ее возможно получить из фусидата натрия путем растворения последнего в водной 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;

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

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

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

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

15 - 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 подобного АИ (обычно хранение осуществляется при температуре от 2°C до 8°C в воздухонепроницаемых контейнерах на протяжении всего срока хранения).

20 Следовательно, имеется необходимость разработать способ изготовления крема, содержащего фусидовую кислоту, в котором фусидовая кислота имела бы большую стабильность, чем стабильность фусидовой кислоты в традиционных кремах, в особенности во время изготовления этого крема, и сохраняла бы свою устойчивость на приемлемом уровне на протяжении всего срока хранения.

Далее, давайте рассмотрим типы кожных заболеваний и имеющиеся в настоящее время способы их лечения. Заболевания кожи можно в общих чертах разделить на те, 25 причиной которых являются бактерии, и те, которые вызываются грибами.

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 грибом.

30 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- 35 эффективность" для большинства населения, в особенности в странах с низким уровнем экономического развития.

Существует несколько видов терапии для лечения кожных заболеваний, вызванных бактериями или грибами. 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 40 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 45 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.

5 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 настолько это возможно основной
причины болезни. Это может быть устранением бактерий или грибков, вызвавших инфекцию, при помощи соответствующего лечения антибактериальными или
10 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
15 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
20 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
25 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,
30 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
35 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
40 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.

45 Фусидовая кислота использовалась в виде крема. В заявке PCT WO 2009063493 раскрывается комбинированная терапия антибиотиком для местного применения и стероидным препаратом для местного применения для лечения воспалительных дерматозов, связанных со вторичными бактериальными инфекциями. В частности, эта

заявка относится к фармацевтическим композициям для местного применения, включающим сочетание фусидовой кислоты и кортикостероида такого, как мометазон фуруат, и используемым при лечении инфицированных экзем таких, как вторичные инфицированные дерматиты, включая вторичные инфицированные контактные дерматиты, псориаз, аллергический контактный дерматит и атопический дерматит, сопровождающийся вторичными бактериальными инфекциями кожи. В частности, в ней утверждается, что данная заявка относится к фармацевтическим композициям для местного применения, включающим сочетание фусидовой кислоты и кортикостероида такого, как мометазона фуруат, используемое для профилактики инфекции в случаях дерматитов, в особенности у пациентов, страдающих атоническим дерматитом, которые подвержены риску получить вторичную бактериальную инфекцию.

В заявке утверждается наличие изобретательского уровня на основании того факта, что в существующем в то время уровне техники не описывалась композиция, включающая сочетание фусидовой кислоты с кортикостероидом, в особенности с мометазоном или халобетазолом. Очевидно, что авторы заявки WO 2009063493 неожиданно обнаружили, что как антибиотическое действие фусидовой кислоты, так и противовоспалительное действие кортикостероида такого, как мометазон, играют важную роль в подавлении *S. aureus* и улучшении симптомов и признаков воспалительных инфекций кожи. Также очевидно, что авторы WO 2009063493 неожиданно обнаружили, что как антибиотическое действие фусидовой кислоты, так и противовоспалительное действие кортикостероида такого, как халобетазол, играют важную в профилактике вторичных бактериальных инфекций у пациентов с неинфицированными дерматозами и при лечении инфицированных чувствительных к стероидам дерматозам таким, как вторичные инфицированные дерматозы, включая вторичный инфицированный контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, псориаз и другие дерматозы, реагирующие на кортикостероиды (CRD), сопровождающиеся вторичными бактериальными инфекциями кожи.

Изобретение, раскрытое в WO 2009063493? относится к комбинированной терапии антибиотиком для местного применения и стероидным препаратом для местного применения для лечения воспалительных дерматозов, связанных со вторичными бактериальными инфекциями. В частности, эта заявка относится к фармацевтическим композициям для местного применения, включающим сочетание фусидовой кислоты и кортикостероида такого, как мометазон фуруат, и используемым при лечении инфицированных экзем таких, как вторичные инфицированные дерматиты, включая вторичные инфицированные контактные дерматиты, псориаз, аллергический контактный дерматит и атопический дерматит, сопровождающийся вторичными бактериальными инфекциями кожи. В частности, в ней утверждается, что данная заявка относится к фармацевтическим композициям для местного применения, включающим сочетание фусидовой кислоты и кортикостероида такого, как мометазона фуруат, используемое для профилактики инфекции в случаях дерматитов, в особенности у пациентов, страдающих атоническим дерматитом, которые подвержены риску получить вторичную бактериальную инфекцию.

Из приведенного выше примера и других аналогичных источников становится очевидным, что в существующих технических решениях не утверждается и не предлагается:

- 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 фусидатом натрия.

5 - Достижение намного превосходящих эффектов заживления, поскольку образование микропленки, свертывания 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.

10 - Следовательно, имеется необходимость в местном лечении одним лекарственным препаратом, содержащим активное вещество, которое будет находиться 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.

15 - Цели и преимущества данного изобретения

Следовательно, одной целью данного изобретения является разработка способа изготовления крема медицинского назначения, который в качестве активного вещества содержит фусидовую кислоту, но в котором это активное вещество обладает большей устойчивостью, чем фусидовая кислота, изготовленная другими способами, на 20 протяжении своего срока хранения, при использовании функциональной основы крема, которая содержит хитозан, который обеспечивает эффективное лечение бактериальных инфекций и также активно способствует заживлению и омолаживанию кожи.

Еще одной целью данного изобретения является создание крема медицинского назначения, эффективного при лечении ран, включая ожоговые раны.

25 - Другие цели данного изобретения состоят в создании лекарственных препаратов рецептурного отпуска, предназначенных для местного лечения кожи, которые:

- Могут расширять действие фусидата натрия по заживлению или регенерации кожи таким образом, чтобы усилить терапевтический эффект основного активного вещества.

30 - Содержат биологически активные полимеры (так называемые биополимеры), без ухудшения стабильности композиции, которая может пострадать при неправильном выборе биополимера.

- Включают функционально биоактивный полимер - вспомогательное вещество в матрицу крема, сохраняя при этом функциональную стабильность вещества в формате одного лекарственного препарата.

35 - 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

40 - Предметом данного изобретения является фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения бактериальных инфекций кожи и связанных с ними ран, а также других ран на коже, включая раны, вызванные ожогами. Крем также вызывает омолаживание кожи, благодаря процессу эпителизации.

Крем содержит:

45 а) биополимер в виде хитозана

б) активное фармацевтическое вещество в виде фусидовой кислоты, которая была образована *in situ* из фусидата натрия

с) основу крема, содержащую первичные и вторичные эмульгаторы, воскообразные

материалы, совместные растворители, кислоты, консерванты, буферные вещества, антиоксиданты, хелатные добавки и гигроскопические средства,

d) воду.

5 Активные вещества, а именно хитозан и фусидовая кислота, 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.

10 В изобретении также раскрывается способ изготовления крема медицинского назначения, содержащего фусидовую кислоту, которая образуется *in situ* из фусидата натрия как исходного материала, при этом фусидат натрия превращается в фусидовую кислоту в лишенной кислорода среде, созданной с использованием инертного газа, предпочтительно азота, и хитозан. Крем, изготовленный в соответствии со способом, предложенным в данном изобретении, имеет большую стабильность на протяжении срока хранения и частицы активного вещества меньшего размера по сравнению с 15 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 водой, предпочтительно очищенной водой. Крем, изготовленный согласно 20 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

25 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.

- 30 - Не имеется опубликованных данных по стабильности фусидата натрия как АИ.
- Считается, что фусидат натрия обладает меньшей стабильностью в качестве АИ, чем фусидовая кислота.
- Кремы, содержащих хитозан и фусидовую кислоту, которая образовалась *in situ* из фусидата натрия, не имеется на рынке.

35 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. Заявитель провел ряд экспериментов с фусидатом натрия для того, чтобы оценить его стабильность. Из Таблицы 2 можно видеть, что деградация фусидата натрия в диапазоне 40 температур от комнатной до 45°C изменялась в пределах от 2,45% до 6%.

В Таблице 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 45 определения стабильности по сравнению с методом титрования, предлагаемым в Британской фармакопее (ВР). Это происходит вследствие того, что метод ВР не делает различий между неповрежденными АИ и его деградированной формой.

Исследования стабильности фусидовой кислоты

Таблица 1
Результаты исследования стабильности фусяидовой кислоты АИ после трехмесячного хранения методом жидкостной хроматографии высокого давления и методом титрования.

| № | условия | * начальный (%) | пробы фусяидовой 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 |
| 3 | 45°C (открытая) | | 98,52 | 89,52 | 2,08 | 11,08 | |
| 4 | 45°C (закрытая) | | 99,10 | 92,12 | 1,50 | 8,48 | |

10 Название образца: фусяидовая кислота ВР
Контейнер: открытая и закрытая чашка Петри.
Исследования стабильности фусяидата натрия

Таблица 2
Результаты исследования стабильности фусяидата натрия (АИ) после трехмесячного хранения методом жидкостной хроматографии высокого давления и методом титрования.

| № условия | * начальный (%) | пробы фусяидата натрия (%) | | уменьшение (%) | | замечания | |
|-----------|----------------------------------|----------------------------|--|----------------|--------------------------|-----------|----------------------------------|
| | | титрование | жидкостная хроматография высокого давления | титрование | жидкостная хроматография | | |
| 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) | | | | | | |

25 Название образца: фусяидат 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).

- 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.

Заявители исследовали возможность изготовления крема (что предпочтительнее, чем мазь) с использованием фусяидата натрия (а не фусяидовой кислоты) в качестве исходного материала. Хотя фусяидат натрия применяется в дерматологической практике, было невозможно изготавливать кремы, в которых используется фусяидат натрия. Это происходит вследствие 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 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 большей стабильности АИ в дерматологическом креме, в качестве исходного АИ во время изготовления крема предпочтительно использовать фусидат натрия, а не фусидовую кислоту. Использование фусидата натрия в качестве исходного продукта позволяет устранить недостатки, связанные с изготовлением и хранением существующих кремов, содержащих фусидовую кислоту.

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

В данной заявке раскрывается способ изготовления крема, содержащего фусидовую кислоту (АИ), который был изготовлен с использованием фусидата натрия в качестве исходного АИ и в котором фусидовая 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 фусидовая кислота восстанавливается в виде чрезвычайно тонкой дисперсии при добавлении в окончательную кремовую основу, что приводит к образованию тонкой и гомогенной дисперсии фусидовой 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 фусидовую кислоту в качестве АИ, которая была образована *in situ* из фусидата натрия в кремовой основе, содержащей буферное вещество, консервант, кислоту, соразтворитель, эмульгатор и воскообразный продукт вместе с водой, предпочтительно с очищенной водой.

Фусидат натрия, который можно использовать в способе, предложенном в данном изобретении, в качестве исходного активного вещества, хорошо известен в области лечения первичных и вторичных бактериальных инфекций.

Активное соединение фусидата натрия 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 биополимер, первичные и вторичные эмульгаторы, воскообразные продукты, совместимые растворители, кислоты, консерванты, очищенную воду и им подобные.

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.

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.

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.

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 АВ по заживлению или регенерации кожи таким образом, чтобы повысить терапевтический эффект основных АВ.

- 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 АВ в формате одного лекарственного препарата в виде дерматологического крема включает решение проблем, определяющих физическую стабильность матрицы крема.

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

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

Хитозан

Хитозан представляет собой линейный полисахарид, состоящий из распределенных случайным образом β -(1-4)-связанного D-глюкозамина (деацетилированная 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

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 mРНК.

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

Фуридат натрия

Фуридат натрия относится к группе лекарственных препаратов, известных как антибиотики. Он используется для лечения бактериальных инфекций таких, как инфекции

суставов и костей, поскольку обладает свойством убивать бактерии, вызвавшие инфекцию, или останавливать их рост.

Молекулярная формула фусидата натрия $C_{31}H_{47}$. Его химическое название 3,11,16β-тригидрокси 29-нор-8,9β,13,14β-даммара-17(20)[10,21-cis], 24-диен-21-оик кислоты 16-ацетат, натриевая соль. Он представляет собой белый кристаллический порошок, растворимый в одной части воды при температуре 20°C.

Фармакология и механизм действия

Фусидат натрия подавляет синтез протеина у бактерий, поскольку он препятствует переносу аминокислоты от аминоксил-сРНК к протеину на рибосомах. Фусидат натрия может оказывать бактериостатическое или бактерицидное действие в зависимости от размера инокулята.

Хотя клетки бактерий перестают делиться практически в течение двух минут после контакта с данным антибиотиком *in vitro*, синтез ДНК и РНК продолжается в течение 45 минут и 1-2 часов, соответственно. Фусидат натрия фактически не активен в отношении грамотрицательных бактерий. Разница в активности в отношении грамотрицательных и грамположительных организмов наблюдается, предположительно, вследствие различия в проницаемости стенок клеток.

Клетки млекопитающих намного меньше подвержены подавлению синтеза белка фусидатом натрия, чем чувствительные клетки бактерий. Предполагается, что эти различия происходят, главным образом, вследствие различия в проницаемости стенок клеток.

Показания к применению: Фусидат натрия назначают для лечения первичных и вторичных инфекций кожи, вызванных чувствительными к нему штаммами *S.aureus*, *Streptococcus species* и *S.minutissimum*. К первичным инфекциям кожи, которые как ожидается, могут реагировать на местное лечение фусидатом натрия относятся:

контагиозный импетиго, эритразма и вторичные кожные инфекции такие, как инфицированные раны и инфицированные ожоги.

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, содержащего хитозан с антибактериальным средством - фузидатом натрия, предложенного в данном изобретении, составляет от приблизительно 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 активных веществ как антибактериальных и ранозаживляющих средств, которые доступны в коллоидной форме со сверхмелкими микрочастицами, что способствует их проникновению в кожу.

Обоснование сочетания фузидовой кислоты, произведенной из фузидата натрия, с хитозаном

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, разбросанным по всем странам/общинам, предлагается терапия при помощи уникального сочетания хитозана, биополимера, обладающего омолаживающими свойствами, и фузидата натрия в виде нового крема.

Фузидат натрия 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 фусидат натрия 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 фусидата натрия 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 фусидатом натрия является уникальным и новым, поскольку оно нигде в мире недоступно в промышленном масштабе.

Идея подобной комбинации оправдывается при рассмотрении физических, химических и терапевтических свойств хитозана, который используется в сочетании с фусидатом натрия/фусидовой кислотой, образованной *in situ* из фусидата натрия.

Другие изобретательские аспекты данного изобретения

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 фусядат натрия (см. Таблицы 3-7) 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.

| Таблица 3 | | |
|---|---|-------------------------|
| Крем, содержащий фусядическую кислоту и включающий хитозан и ксантановую камедь | | |
| №п/п | Ингредиенты | % (в весовом отношении) |
| 1 | Фусядат натрия (эквивалент для образования 2% фусядической кислоты) | 2,08 |
| 2 | Хитозан | 0,25 |
| 3 | Молочная кислота | 0,1 |
| 4 | Ксантановая камедь | 1,0 |
| 5 | Цетостеариловый спирт | 12,5 |
| 6 | Белый мягкий парафин | 12,5 |
| 7 | Полисорбат Макрогол | 2 |
| 8 | Пропиленгликоль | 25 |
| 9 | Бензойная кислота | 0,2 |
| 10 | Бутилгидрокситолуин | 0,01 |
| 11 | Динатриевая соль EDTA | 0,1 |
| 12 | 1М раствор азотной кислоты | 4 |
| 13 | Двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий | 0,5 |
| 14 | Очищенная вода | 40 |

| Таблица 4 | | |
|--|---|-------------------------|
| Крем, содержащий фусядическую кислоту и включающий хитозан и полиакрилат | | |
| №п/п | Ингредиенты | % (в весовом отношении) |
| 1 | Фусядат натрия (эквивалент для образования 2% фусядической кислоты) | 2,08 |
| 2 | Хитозан | 0,25 |
| 3 | Молочная кислота | 0,1 |
| 4 | Полиакрилат | 1,0 |
| 5 | Цетостеариловый спирт | 12,5 |
| 6 | Белый мягкий парафин | 12,5 |
| 7 | Полисорбат Макрогол | 2 |
| 8 | Пропиленгликоль | 25 |
| 9 | Бензойная кислота | 0,2 |
| 10 | Бутилгидрокситолуин | 0,01 |
| 11 | Динатриевая соль EDTA | 0,1 |
| 12 | 1М раствор азотной кислоты | 4 |
| 13 | Двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий | 0,5 |
| 14 | Очищенная вода | 40 |

Таблица 5

| Крем, содержащий фусядическую кислоту и включающий хитозан и лаурилсульфат натрия | | |
|---|--|--|
|---|--|--|

| №п/п | Ингредиенты | % (в весовом отношении) |
|---|--|-------------------------|
| 1 | Фусидат натрия (эквивалент для образования 2% фусидовой кислоты) | 2,08 |
| 2 | Хитозан | 0,25 |
| 3 | Молочная кислота | 0,1 |
| 4 | Лаурилсульфат натрия | 1,0 |
| 5 | Цетостеариловый спирт | 12,5 |
| 6 | Белый мягкий парафин | 12,5 |
| 7 | Полисорбат Макрогол | 2 |
| 8 | Пропиленгликоль | 25 |
| 9 | Бензойная кислота | 0,2 |
| 10 | Бутилгидрокситолуин | 0,01 |
| 11 | Динатриевая соль EDTA | 0,1 |
| 12 | 1М раствор азотной кислоты | 4 |
| 13 | Двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий | 0,5 |
| 14 | Очищенная вода | 40 |
| Таблица 6 | | |
| Крем, содержащий фусидовую кислоту и включающий хитозан и докузат натрия | | |
| №п/п | Ингредиенты | % (в весовом отношении) |
| 1 | Фусидат натрия (эквивалент для образования 2% фусидовой кислоты) | 2,08 |
| 2 | Хитозан | 0,25 |
| 3 | Молочная кислота | 0,1 |
| 4 | Докузат натрия | 1,0 |
| 5 | Цетостеариловый спирт | 12,5 |
| 6 | Белый мягкий парафин | 12,5 |
| 7 | Полисорбат Макрогол | 2 |
| 8 | Пропиленгликоль | 25 |
| 9 | Бензойная кислота | 0,2 |
| 10 | Бутилгидрокситолуин | 0,01 |
| 11 | Динатриевая соль EDTA | 0,1 |
| 12 | 1М раствор азотной кислоты | 4 |
| 13 | Двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий | 0,5 |
| 14 | Очищенная вода | 40 |
| Таблица 7 | | |
| Крем, содержащий фусидовую кислоту и включающий хитозан и аравийскую камедь | | |
| №п/п | Ингредиенты | % (в весовом отношении) |
| 1 | Фусидат натрия (эквивалент для образования 2% фусидовой кислоты) | 2,08 |
| 2 | Хитозан | 0,25 |
| 3 | Молочная кислота | 0,1 |
| 4 | Аравийская камедь | 1,0 |
| 5 | Цетостеариловый спирт | 12,5 |
| 6 | Белый мягкий парафин | 12,5 |
| 7 | Полисорбат Макрогол | 2 |
| 8 | Пропиленгликоль | 25 |
| 9 | Бензойная кислота | 0,2 |
| 10 | Бутилгидрокситолуин | 0,01 |
| 11 | Динатриевая соль EDTA | 0,1 |
| 12 | 1М раствор азотной кислоты | 4 |
| 13 | Двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий | 0,5 |
| 14 | Очищенная вода | 40 |

Описанные выше продукты (Таблицы 3-7) являются примерами продуктов, которые не образуют гомогенных кремов, но образуют негетерогенные 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 фусидовой кислоты обеспечивается улучшение состояния при бактериальных инфекциях. Однако лечение одним лекарственным средством, которое включает фусидовую кислоту, образованную *in situ* из фусидата натрия не решало до настоящего времени таких проблем, как защита 5 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, 10 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 15 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;
- ускоренное свертывание крови по сравнению с кремами, которые не содержат 20 пленкообразных биополимеров;
- электростатическая иммобилизация поверхностных микробов за счет катионного заряда биополимера;

- значительное ускорение эпителизации или регенерации кожи, что особенно полезно при повреждениях кожи, вызванных серьезными инфекциями, а также ранами и ожогами.

Потребовались следующие изобретательские усилия при разработке технологии, 25 включающей введение функционального биополимера в дерматологические продукты рецептурного отпуска:

- выявление дополнительной терапевтической ценности, которую дает такое введение;
- выявление проблем, связанных с физико-химической стабильностью продукта, 30 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 35 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 40 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 45 успешно решается эта неудовлетворенная потребность.

Кроме того, по мере постоянно увеличивающегося давления на систему медицинского обеспечения и недостаточностью/высокой стоимостью 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
5 решать в большинстве случаев. Данное изобретение, в котором предлагается терапия с помощью одного лекарственного средства, значительно сокращает общее время лечения серьезных заболеваний кожи.

Подробное описание крема медицинского назначения, предложенного в данном изобретении, и способа его изготовления

10 Оно дается в форме различных вариантов выполнения, в которых описывается продукт, предлагаемый в данном изобретении, и способ его изготовления.

Предпочтительный вариант выполнения №1

Крем медицинского назначения для местного лечения бактериальных инфекций кожи и заживления связанных с ними ран, причем указанный крем содержит
15 антибактериальное средство, фурилат натрия и биополимер, включенные в кремную основу, а указанная кремная 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.

20 Вариант выполнения №1

Крем медицинского назначения, 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

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

- указанная фуриловая кислота присутствует в количестве от приблизительно 0,1% в весовом отношении до приблизительно 25% в весовом отношении, предпочтительно от приблизительно 0,5% в весовом отношении до приблизительно 5% в весовом
30 отношении и более предпочтительно - около 2,00% в весовом отношении, и в котором количество указанного фурилата натрия, используемого для образования *in situ* фуриловой кислоты, находится в диапазоне между приблизительно 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
35 и более предпочтительно 2,08% 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 выполнения приблизительно 0,25% в весовом отношении,

40 - указанные первичный и вторичный эмульгаторы выбираются из группы, включающей кетостеариловый спирт, кетомacroгол-1000, 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
45 подобные или любую их комбинацию, и добавляются в количестве от приблизительно 5% в весовом отношении до 30% в весовом отношении; указанный совместный растворитель выбирается из группы, включающей пропиленгликоль, гексенгликоль, полиэтиленгликоль-400, изопропил-миристат 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, и им подобные или любую их комбинацию, и добавляется в количестве от приблизительно 0,05% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении; указанная вода добавляется в интервале от 20% в весовом отношении до 75% в весовом отношении, предпочтительно от 30% в весовом отношении до 50% в весовом отношении, более предпочтительно от 35% в весовом отношении до 45% в весовом отношении, предпочтительно очищенная вода.

Вариант выполнения №3

Новый крем медицинского назначения, 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 и им подобные или любую их комбинацию, и добавляется в количестве от приблизительно 0,001% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении.

Вариант выполнения №4

Новый крем медицинского назначения, 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

Новый крем медицинского назначения, 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 медицинского назначения, как он раскрыт в предпочтительном варианте выполнения №1 и вариантах выполнения №2-5, 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.

Предпочтительный вариант выполнения №2

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 №7

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 №2 включает следующие шаги:

- а. нагревание очищенной воды в количестве от 20% (в весовом отношении) до 75%

в весовом отношении, предпочтительно от 30% в весовом отношении до 50% в весовом отношении, более предпочтительно от 35% в весовом отношении до 45% в весовом отношении в сосуде для водной фазы до температуры от 70°C до 80°C,

5 в. 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,

10 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,

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,

30 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 45 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 5
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,

k. добавление в отдельный сосуд кислоты, выбранной из группы, включающей такие кислоты, как HCl, N₂SO₄, HNO₃, молочную кислоту и им подобные, либо одной, либо 15
любой их комбинации, предпочтительно молочной кислоты, в количестве между приблизительно 0,005% в весовом отношении и 0,5% в весовом отношении, предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,1% в весовом отношении и очищенной воды в количестве от приблизительно 0,1% в весовом отношении до 10% в весовом отношении, предпочтительно 8% в весовом отношении, 20
более предпочтительно - 5% в весовом отношении, с целью образования смеси и растворение указанного биополимера, хитозана, в количестве между приблизительно 0,01% и приблизительно 1% в весовом отношении, предпочтительно от приблизительно 0,01% в весовом отношении до приблизительно 0,5% в весовом отношении и наиболее предпочтительно приблизительно 0,25% в весовом отношении,

l. перенос содержимого смеси, содержащей биополимер, полученной на шаге k, в смеситель, описанный на шаге g, при непрерывном помешивании при скорости вращения от 10 до 50 об/мин и гомогенизация смеси при скорости вращения 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 является предпочтительно азотом,

m. охлаждение содержимого смесителя 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,

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

Вариант выполнения №8

В одном из вариантов выполнения данного изобретения совместный растворитель, описанный выше на шаге h варианта выполнения №7, служит также в качестве гигроскопического средства. Однако в другом варианте выполнения данного изобретения можно добавить дополнительное гигроскопическое средство, выбранное 40
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.

Вариант выполнения №9

В другом варианте выполнения данного изобретения способ, описанный в варианте выполнения №8, включает, кроме того, добавление 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.

Вариант выполнения №10

5 В еще одном варианте выполнения данного изобретения способ, описанный в вариантах выполнения №8 и 9, включает кроме того, добавление буферного вещества, выбранного из группы, включающей двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий, ортофосфорный кислый натрий и им подобные в количестве от приблизительно 0,001% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении, предпочтительно 0,05% в весовом отношении, более предпочтительно - 0,5% в весовом отношении.

10 Вариант выполнения №11

В еще одном варианте выполнения данного изобретения способ, описанный в вариантах выполнения №8-10, 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 весовом отношении, предпочтительно 0,1% в весовом отношении, более предпочтительно 0,01% в весовом отношении.

Вариант выполнения №12

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

20 а. нагревание очищенной воды в количестве от 20% (в весовом отношении) до 75% в весовом отношении, предпочтительно от 30% в весовом отношении до 50% в весовом отношении, более предпочтительно от 35% в весовом отношении до 45% в весовом отношении в сосуде для водной фазы до температуры от 70°C до 80°C,

25 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,

30 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,

35 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 0,001% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении, предпочтительно 0,05% в весовом отношении, более предпочтительно - 0,5% в весовом отношении,

40 e. 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,

45 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, полученный на шаге f, 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, возможно, вторичного эмульгатора, выбранного из группы, включающей полисорбат-80, Span-80 предпочтительно 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 75±5°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 75±5°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,

k. 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,

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,

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,

п. добавление в отдельный сосуд кислоты, выбранной из группы, включающей такие кислоты, как HCl, H₂SO₄, HNO₃, молочную кислоту и им подобные, либо одной, либо
5 любой их комбинации, предпочтительно молочной кислоты, в количестве между приблизительно 0,005% в весовом отношении и 0,5% в весовом отношении, предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,1% в весовом отношении и очищенной воды в количестве от приблизительно 0,1% в весовом отношении до 10% в весовом отношении, предпочтительно 8% в весовом отношении,
10 более предпочтительно - 5% в весовом отношении, с целью образования смеси и растворение указанного биополимера, хитозана, в количестве между приблизительно 0,01% и приблизительно 1% в весовом отношении, предпочтительно от приблизительно 0,01% в весовом отношении до приблизительно 0,5% в весовом отношении и наиболее предпочтительно приблизительно 0,25% в весовом отношении,

о. перенос содержимого смеси, содержащей биополимер, полученной на шаге п, в смеситель, описанный на шаге i, при непрерывном помешивании при скорости вращения от 10 до 50 об/мин и гомогенизация смеси при скорости вращения 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 является предпочтительно азотом,

р. охлаждение содержимого смесителя, полученного на шаге о 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,

q. выключение мешалки и гомогенизатора и удаление смеси, полученной на шаге п, из смесителя в контейнер для хранения.

Совместный растворитель, описанный на шаге j, служит также в качестве 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 одну, либо любую их комбинацию в количестве от приблизительно 5% в весовом
30 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, 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
35 изготавливаемые мази, которые содержат фусидат натрия, являются жирными и косметически непривлекательными.

Важно, чтобы активное вещество проникло в кожу для достижения оптимальной биоэффективности в коже. Здесь важную роль играет размер частиц активного вещества.
40 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 этим требованиям, важно выбрать подходящие транспортирующие вещества или соразтворители для растворения или диспергирования лекарственного средства.

Анализ размера частиц проводился для крема, изготовленного при использовании способа, предложенного в данном изобретении, и для нескольких образцов промышленно изготавливаемых продуктов (образцы А, С, D, F, G, и К). Были оценены
45 максимальные и минимальные размеры частиц, средний размер частиц и стандартное

отклонение и коэффициент вариации.

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

Результаты анализа распределения размера частиц, приведенные в Таблице 8, определенно указывают 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 количестве 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 10-15) 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

воздействии на продукт неблагоприятных факторов, такие, как испытания в автоклаве и тест на окислительную деградацию. Кроме того, также проводились исследования *in vitro* противомикробной зоны подавления и доклинические исследования такие, как исследования свертываемости крови и исследования заживления ожоговых ран в течение периода времени. Каждый грамм продукта, предложенного в данном изобретении и используемого в испытаниях, содержал фусидат натрия в качестве исходного материала 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 тубу, 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 14 и 15 соответственно.

При рассмотрении Таблиц 10-12 становится очевидным, что по всем пунктам: значению рН, внешнему виду и стабильности, продукт, предлагаемый в данном изобретении, обладает высоким качеством.

В таблице 13 приводятся контрольные даты для образцов А-І, которые брались для анализа из числа промышленно изготавливаемых кремов, содержащих фусидовую кислоту.

Далее, данное изобретение будет объяснено со ссылками на сопровождающиеся примеры, содержащие состав и данные исследований стабильности, которые, однако, никаким образом не предназначены для ограничения данного изобретения.

Окончательный состав крема приводится ниже в Таблице 9.

Пример: Таблица 9 - Крем, содержащий фусидовую кислоту (количество, эквивалентное 2,08% в весовом отношении фусидата натрия) и хитозан 0,25% в весовом отношении.

| № | Ингредиенты | Спецификация | Количество для 350 кг | % в весовом отношении |
|----|--|--------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | Фусидат натрия (эквивалент для получения 2% фусидовой кислоты) | ВР | 7,28 | 2,08 |
| 2 | Хитозан | USP/NF | 0,875 | 0,25 |
| 3 | Молочная кислота | ІР | 0,350 | 0,1 |
| 4 | Кетостеариловый спирт | ІР | 43,75 | 12,5 |
| 5 | Белый мягкий парафин | ІР | 43,75 | 12,5 |
| 6 | Полисорбат-80 | ІР | 7,0 | 2 |
| 7 | Пропиленгликоль | ІР | 87,5 | 25 |
| 8 | Бензойная кислота | ІР | 0,7 | 0,2 |
| 9 | Бутилгидрокситолуин | ІР | 0,035 | 0,01 |
| 10 | Динатриевая соль EDTA | ІР | 0,35 | 0,1 |
| 11 | 1М раствор азотной кислоты | ІР | 14,01 | 4 |
| 12 | Двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий | ІР | 1,75 | 0,5 |
| 13 | Очищенная вода | ІР | 142,7 | 40,77 |

Продукт: Крем, содержащий фусидат натрия

Упаковка: Мягкая алюминиевая туба

Состав: В каждом грамме: Фусидат натрия ВР в количестве, эквивалентном 2% фусидовой кислоты ВР

Таблица 10: Описательный тест, Партия №SCC-41

Измеряемый параметр: Внешний вид

Наилучшее из возможных значений измеряемого параметра: Гомогенный, от белого до кремового цвета вязкий крем.

5 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 |
| 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 11: Измерение pH, Партия №SCC-41

Измеряемый параметр: pH

Пределы измеряемого параметра: 3-6

20 Метод измерения: Цифровой измеритель pH

| условия | начальное значение | первый месяц | Второй месяц | Третий месяц | Шестой месяц |
|----------------------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 40°C 75% относительной влажности | 4,32 | 4,31 | 4,31 | 4,30 | 4,29 |
| 30°C 65% относительной влажности | | 4,32 | 4,31 | 4,30 | 4,30 |
| 25°C 60% относительной влажности | | 4,32 | 4,32 | 4,31 | 4,30 |
| термоциклирование | - | 4,28 | - | - | - |
| замораживание-оттаивание | - | 4,29 | - | - | - |

Таблица 12: Количественный анализ(%), Партия №SCC-41

Измеряемый параметр: Количественный анализ (%)

Пределы измеряемого параметра: 90-110%

35 Метод измерений: метод жидкостной хроматографии высокого давления

| условия | начальное значение | первый месяц | Второй месяц | Третий месяц | Шестой месяц |
|----------------------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 40°C 75% относительной влажности | 109,10 | 108,86 | 108,66 | 108,21 | 108,05 |
| 30°C 65% относительной влажности | | 108,73 | 108,71 | 108,58 | 108,31 |
| 25°C 60% относительной влажности | | 108,89 | 108,75 | 108,64 | 108,45 |
| термоциклирование | - | 108,13 | - | - | - |
| замораживание-оттаивание | - | 108,22 | - | - | - |

Таблица 13

| | | |
|--------------------|-------------------|-------------------------------|
| 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 |

Таблица 14: Контрольный анализ (%) при испытании в автоклаве.

Измеряемый параметр: Количественный анализ(%)

Пределы измеряемого параметра: 90-110%

Метод измерения: Метод жидкостной хроматографии высокого давления.

| № | наименование продукта и детали | Анализ I (%) | | | Анализ II (%) | | | Среднее значение снижения 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 |

Таблица 15: Количественный анализ в тесте на окислительную деградацию.

Измеряемый параметр: Количественный анализ (%)

Пределы измеряемого параметра: Отсутствуют

Метод измерения: Метод жидкостной хроматографии высокого давления.

| № | 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 |

Вывод из Таблицы 14: 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 15: 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).

5 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. 10 Стабильность продукта, кроме того, подтверждается предсказанием срока хранения данной рецептуры при помощи кривой деградации Аррениуса при использовании программного обеспечения Nova-LIMS.

15 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 16.

20 Таблица 16

| № | 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 (Pimicillin G) | 10 единиц | 21-27 | устойчив |
| 3 | отрицательный контроль (DMSO 1%) | нет данных | нуль | нуль |
| 4 | образец(испытуемое вещество)-продукт данного изобретения 2%) | 10 мкг | 21-23 | чувствителен |
| | | 20 мкг | 24-26 | чувствителен |
| | | 50 мкг | 21-24 | чувствителен |

25 Из приведенных выше данных становится очевидным, что данный продукт обладает соответствующей антимикробной/антибактериальной активностью для лечения первичных и вторичных бактериальных инфекций. 30

Сравнение Таблицы 9 с Таблицами 3-7 иллюстрируют различие в продуктах, которые обусловлены традиционным составом лекарственного средства и новым подходом, принятым в данном изобретении.

Способ применения крема

35 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

40 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 45 эффективному заживлению ран.

А. Сокращение площади ран

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

Наблюдалось время свертывания крови в обеих группах животных: не получающей лечения контрольной группе и испытываемой 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 10 до 40%, 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, несколько 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 антибактериальному средству фусидату натрия, представлено в следующей таблице при рассмотрении различных аспектов терапевтического лечения плохого состояния кожи:

Таблица 17

| 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 | Стандартные, как для существующих продуктов | Обладает более высокими заживляющими свойствами |

| раны | | Свойства данного изобретения заживлять раны | | |
|-----------------------|--|---|------------------|---------------------------|
| Измеряемый показатель | Группы | Среднее \pm SEM(стандартная ошибка среднего) (дней) | Значение P | Статистическая значимость |
| 5 | Время эпителизации | контроль | 21,75 \pm 0,25 | - |
| | данное изобретение | 17,25 \pm 1,5 | 0,042 | Значимый |
| 10 | % сокращения раны(среднее \pm SEM) на 4 день после нанесения раны | контроль | 0,028 \pm 3,76 | - |
| | данное изобретение | 34,03 \pm 5,66 | 0,004 | Значимый |
| 15 | % сокращения раны(среднее \pm SEM) на 8 день после нанесения раны | контроль | 15,63 \pm 4,24 | - |
| | данное изобретение | 53,4 \pm 3,9 | 0,0001 | Значимый |
| 20 | % сокращения раны(среднее \pm SEM) на 12 день после нанесения раны | контроль | 23,4 \pm 3,44 | - |
| | данное изобретение | 71,6 \pm 7,67 | 0,0001 | Значимый |
| 25 | % сокращения раны(среднее \pm SEM) на 16 день после нанесения раны | контроль | 58,1 \pm 8,4 | - |
| | данное изобретение | 92,4 \pm 7,5 | 0,0001 | Значимый |

Исследования способности заживлять раны проводились на животных с использованием крема, предложенного в данном изобретении. Результаты включены в Таблицу 18.

Очевидно, что способность образовывать пленку у хитозана, включенного в крем, обеспечивает лучший доступ фусидата натрия 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 фусидата натрия в отношении организмов, вызывающих кожные инфекции, уникальной способностью активных веществ проникать в неповрежденную кожу и свойства хитозана заживлять и успокаивать.

Из Таблицы 18 становится очевидным, что крем, предложенный в данном изобретении, обладает способностью обеспечивать статистически значимый уровень эпителизации, а также сокращения площади ран, которые существенно превосходят способность доступных в настоящее время методов лечения.

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 и заживления ран на коже.

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 и восстановления и сокращения площади ран.

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 избежать 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. Крем медицинского назначения для местного лечения бактериальных инфекций и для заживления ран, который содержит фусидовую кислоту в количестве от 0,1% в весовом отношении до 25% в весовом отношении и биополимер, предпочтительно хитозан, при этом фусидовая кислота образуется *in situ* в среде, лишенной кислорода, указанный крем содержит фусидовую кислоту, образованную *in situ* путем превращения фусидата натрия при медленном добавлении кислоты, с размером частиц активного вещества от 2,33 мкм до 16,3 мкм, а биополимер введен в кремовую основу, содержащую по меньшей мере один ингредиент каждого типа: первичный и вторичный эмульгаторы, выбранные из группы, содержащей кетостеариловый спирт, кетомacroгол-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.

2. Крем по п.1, в котором кремовая основа дополнительно содержит консервант.

3. Крем по п.2, в котором

- указанная фусидовая кислота присутствует в количестве предпочтительно от 0,5% в весовом отношении до 5% в весовом отношении и более предпочтительно - около 2,00% в весовом отношении, и в котором количество указанного фусидата натрия, используемого для образования *in situ* фусидовой кислоты, находится в диапазоне между 0,1% в весовом отношении до 25% в весовом отношении, предпочтительно от 0,5% в весовом отношении до 5% в весовом отношении и более предпочтительно 2,08% в весовом отношении,

- 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 30% в весовом отношении; указанный совместный растворитель добавляется в количестве от 5% в весовом отношении до 50% в весовом отношении; указанная азотная кислота или молочная кислота или их комбинация добавляется в количестве от 0,005% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении; указанный консервант выбирается из группы, включающей метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, хлоркрезол, сорбат калия, бензойную кислоту или их комбинацию, и добавляется в количестве от 0,05% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении; указанная вода добавляется в интервале от 20% в весовом отношении до 75% в весовом отношении, предпочтительно от 30% в весовом отношении до 50% в весовом отношении, более предпочтительно от 35% в весовом отношении до 45% в весовом отношении, предпочтительно очищенная вода.

4. Крем по п.1 или 3, содержащий, кроме того, буферное вещество, которое выбирается из группы, включающей двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий, ортофосфорный кислый натрий или их комбинацию, и добавляется в количестве от 0,001% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении.

5. Крем по п.1 или 3, 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.

6. Крем по п.1 или 3, содержащий, кроме того, хелатную добавку в виде динатриевой соли EDTA в количестве от 0,05% в весовом отношении до 1% в весовом отношении.

7. Крем по п.1 или 3, содержащий, кроме того, гигроскопическое средство, которое выбирается из группы, включающей глицерин, сорбитол, пропиленгликоль или их комбинацию и добавляется в количестве от 5% в весовом отношении до 50% в весовом отношении.

8. Способ изготовления крема по п.1 включает следующие шаги:

а) нагревание очищенной воды в количестве от 20% в весовом отношении до 75% в весовом отношении, предпочтительно от 30% в весовом отношении до 50% в весовом отношении, более предпочтительно от 35% в весовом отношении до 45% 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, либо 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,

д) добавление воскообразных продуктов, выбранных из группы, включающей белый мягкий парафин, жидкий парафин, твердый парафин, либо 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 парафина путем нагревания его до температуры от 70°C до 80°C,

е) добавление в указанный сосуд для масляной фазы первичного эмульгатора, предпочтительно в форме неионогенного поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, включающей кетостеариловый спирт и кетомакрогол-1000, либо их комбинацию, 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 и Span-80, 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, либо 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 фусидата натрия в количестве от 0,1% в весовом отношении до 25% в весовом отношении, предпочтительно от 0,5% в весовом отношении до 5% в весовом отношении и более предпочтительно 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, либо любой их комбинации, предпочтительно азотной кислоты в количестве от 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,

k) добавление в отдельный сосуд кислоты, выбранной из группы, включающей такие кислоты, как HCl, H₂SO₄, HNO₃, молочная кислота, либо их комбинации, предпочтительно молочной кислоты, в количестве между 0,005% в весовом отношении и 0,5% в весовом отношении, предпочтительно 0,3% в весовом отношении, более предпочтительно 0,1% в весовом отношении и очищенной воды в количестве от 0,1% в весовом отношении до 10% в весовом отношении, предпочтительно 8% в весовом отношении, более предпочтительно 5% в весовом отношении, с целью образования смеси и растворение указанного биополимера хитозана, в количестве между 0,01% и 1% в весовом отношении, предпочтительно от 0,01% в весовом отношении до 0,5% в весовом отношении и наиболее предпочтительно 0,25% в весовом отношении,

l) перенос содержимого смеси, содержащей биополимер, полученной на шаге k, в смеситель, описанный на шаге g, при непрерывном помешивании при скорости вращения от 10 до 50 об/мин и гомогенизация смеси при скорости вращения 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 является предпочтительно азотом,

5 м) 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,

н) выключение мешалки и гомогенизатора и удаление смеси, полученной на шаге m, из смесителя в контейнер для хранения.

9. Способ изготовления крема по п.8, в котором, кроме того, в смеситель на шаге a добавляют гигроскопическое средство, при этом указанное гигроскопическое средство 10 выбирают из группы, включающей глицерин, сорбитол, пропиленгликоль, либо 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.

10. Способ изготовления крема по п.8 или 9, в котором, кроме того, в смеситель на 15 шаге a добавляют хелатную добавку динатриевую соль EDTA в количестве от 0,01% в весовом отношении до 1% в весовом отношении, предпочтительно 0,5% в весовом отношении, более предпочтительно 0,1% в весовом отношении.

11. Способ изготовления крема по п.8 или 9, в котором, кроме того, на шаге a 20 добавляют буферное вещество, при этом указанное буферное вещество - двухзамещенный ортофосфорный кислый натрий или ортофосфорный кислый натрий - добавляют в количестве от 0,001% в весовом отношении до 1,00% в весовом отношении, предпочтительно 0,05% в весовом отношении, более предпочтительно 0,5% в весовом отношении.

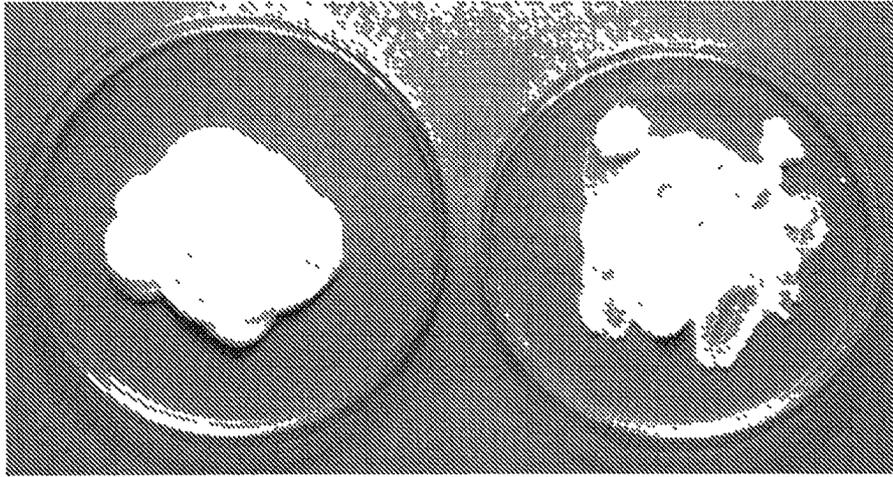
12. Способ изготовления крема по п.8 или 9, в котором, кроме того, на шаге h 25 добавляют антиоксидант, при этом указанный антиоксидант выбирают из группы, включающей бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуин в количестве от 0,001% в весовом отношении до 5% в весовом отношении, предпочтительно 0,1% в весовом отношении, более предпочтительно 0,01% в весовом отношении.

30

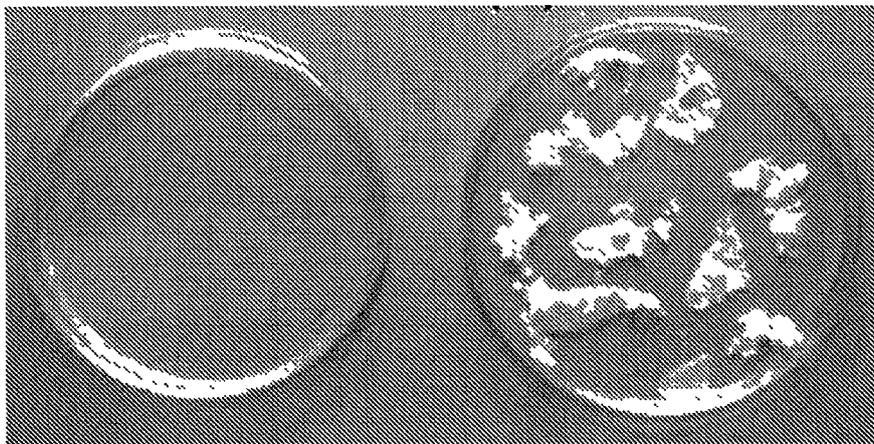
35

40

45



Фиг. 1



Фиг. 2