

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011152511/15, 18.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
18.06.2009 US 12/487,489

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2013 Бюл. № 21

(45) Опубликовано: 10.10.2014 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: WO 2005/018582 A2, 3.03.2005. US  
5,858,330, 18.03.1996. US 2008/0299220 A1,  
04.12.2008(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 18.01.2012(86) Заявка РСТ:  
US 2010/039181 (18.06.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/148310 (23.12.2010)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"(72) Автор(ы):  
ГИЛЬБО Пол (US)(73) Патентообладатель(и):  
Эдвансд Байо-Текнолоджиз, Инк. (US)

R U 2 5 3 0 6 5 7 C 2

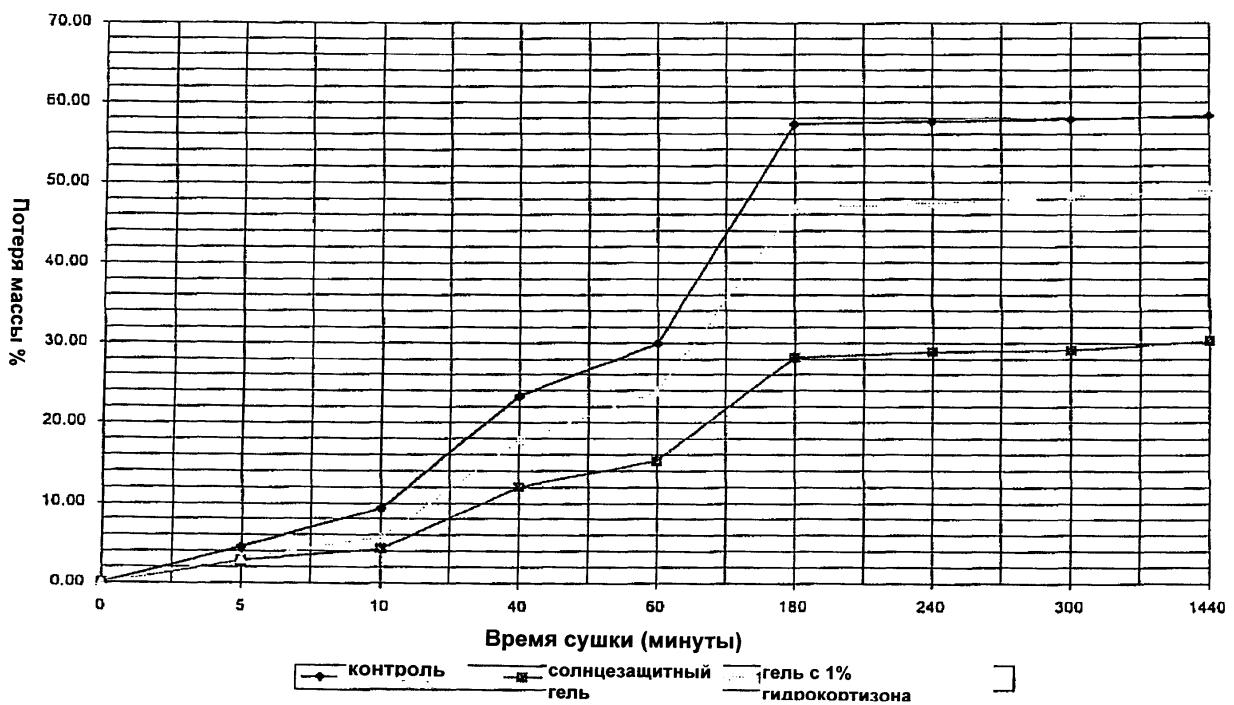
## (54) СИЛИКОНОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РУБЦОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологии, а именно представляет собой тиксотропный препарат мажущей консистенции, способствующий заживлению ран и улучшающий характеристики постэпителиально образующейся

ткани. Изобретение описывает способ значительного увеличения растворимости полезных активных веществ в образующих силоксановую матрицу препаратах. 2 н. и 18 з.п. ф-лы, 1 ил., 4 пр., 9 табл.

R U 2 5 3 0 6 5 7 C 2



ФИГ. 1

R U 2 5 3 0 6 5 7 C 2

R U 2 5 3 0 6 5 7 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU<sup>(11)</sup> 2 530 657<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
A61K 31/695 (2006.01)  
A61F 13/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011152511/15, 18.06.2010

(24) Effective date for property rights:  
18.06.2010

Priority:

(30) Convention priority:  
18.06.2009 US 12/487,489

(43) Application published: 27.07.2013 Bull. № 21

(45) Date of publication: 10.10.2014 Bull. № 28

(85) Commencement of national phase: 18.01.2012

(86) PCT application:  
US 2010/039181 (18.06.2010)

(87) PCT publication:  
WO 2010/148310 (23.12.2010)

Mail address:  
191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):  
GUILABAUD Paul (US)

(73) Proprietor(s):  
Advanced Bio-Technologies, Inc. (US)

R U 2 5 3 0 6 5 7 C 2

(54) SILICONE PREPARATION FOR SCAR TREATMENT

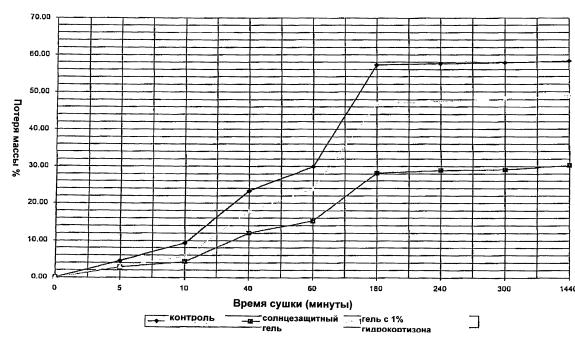
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to the field of pharmaceutics, namely represents a thixotropic preparation of a smearing consistence, which assists in healing wounds and improves characteristics of a postepithelialy formed tissue.

EFFECT: invention describes a method of considerable increase of solubility of useful active substances in siloxane-matrix-forming preparations.

20 cl, 1 dwg, 4 ex, 9 tbl



Ссылка на родственную заявку

В данной заявке заявлен приоритет патентной заявки США 12/487498, поданной 18 июня 2009 года.

Предшествующий уровень техники

5 Рваные раны и другие раны, которые нарушают целостность кожи, достаточно распространены, так что большинство людей знает их по опыту, начиная от бытовых, таких как ссадина колена, до опасных для жизни, таких как колотая рана или серьезный ожог. Многие разрывы на коже увеличивают вероятность обезображивания вследствие рубцевания.

10 Развитие рубцовой ткани является защитной реакцией на повреждение, так как оно устраниет повреждение кожи, ликвидируя участок потенциального инфицирования и повторного повреждения. Однако безудержное образование рубцовой ткани может приводить к жесткой кожной поверхности, не имеющей цвета или плотности

15 окружающей кожи. Так как гибкость и эластичность рубцовой ткани отличается от таковых природной кожи, рубцовая ткань может в итоге ограничивать существование тех, кто страдает этим. Рубцовая ткань обычно является более жесткой, чем кожная ткань в окружающей области. Это особенно верно для рубцовой ткани там, где кожа подвергается деформации и упругим напряжениям, например на колене или локте или на их тыльной стороне. Такие области могут подвергаться разрыву на границе кожа/

20 рубцовая ткань. Рубцовая ткань, особенно новые рубцы, покрывающая области, имеющие естественные углубления для облегчения сгибания, такие как линии на пальцах рук, часто является слабой на таких линиях сгиба. Растижение, вызываемое сжиманием и разжиманием кисти руки, может разрывать рубцовую ткань на этих естественных углублениях, приводя к накоплению рубцовой ткани по обе стороны углубления, что

25 приводит к еще большей подверженности новообразованной ткани в углублении разрыву при движении руки. В общем случае, естественная топография раневого участка может увеличивать вероятность повторного разрыва, приводящего к длительному времени заживления.

Отсутствие гибкости и пластичности у рубцовой ткани осложняется еще и тем, что 30 области, покрытые рубцами, могут естественным образом становиться сморщенными во время и после образования, так как рубец становится толстым, кожистым и неэластичным. В результате движение тех, кто имеет обширное кожное повреждение, например жертв ожога, может быть значительно ограниченным. Сильно обожженная рука может становиться скованной в хватательном движении. Рубцовая ткань из-за 35 ожогов вокруг талии может препятствовать крутящим движениям, которые для большинства людей считаются само собой разумеющимися.

Изготовлены некоторые препараты для лечения ран, которые оказывают положительный эффект на свойства рубцовой ткани, образовавшейся во время заживления. Например, некоторые раневые повязки обладают такими функциями, как 40 уменьшение высыхания раны и предотвращение воздействия ультрафиолетового света. Такие композиции могут предотвращать повторное растрескивание и высыхание, приводя, среди прочего, к образованию рубцовой ткани, имеющей улучшенную гибкость, эластичность и цветовые характеристики по сравнению с рубцовой тканью, образовавшейся в отсутствие данной композиции.

45 Некоторые композиции изготавливают из строго органических веществ, таких как гели. Гели обладают свойствами, которые делают их подходящими в качестве раневых повязок. Они могут охлаждать раны, контактируя с ними непосредственно, и, кроме того предохранять их от загрязнения. Другим полезным свойством гелей является их

консистенция: многие гели подобны коже по эластичности и деформируемости, и они могут сгибаться, складываться и растягиваться вместе с кожей и тканевыми поверхностями, к которым они прикреплены, не вызывая разрыва или напряжения на участке заживающей раны.

5 Однако гели могут высыхать быстро по времени, распадаться структурно и/или химически, и их обычно нужно наносить заново, что может являться болезненным процессом для пациента, особенно если консистенция повязки стала жесткой из-за высыхания. Некоторые гели могут абсорбировать влагу, приобретая мягкую или жидкую консистенцию. Когда консистенция геля нарушена, увеличивается вероятность  
10 бактериального инфицирования.

Было обнаружено, что силоксановые гели обычно лучше других типов гелевых продуктов в лечении раны и рубцовой ткани. Силоксановые гели осуществляют свои функции путем образования полимерной матрицы на силиконовой основе над раневым участком. Полимерные предшественники, такие как диметикон, диметиконовый сшитый  
15 полимер и другие силоксаны, содержатся в препарате с мажущей консистенцией, который наносят на раневую участок. Некоторые композиции полимерных предшественников включают тонкодисперсный диоксид кремния. Препарат также содержит летучий компонент, который начинает испаряться при нанесении препарата на раневую участок. Полимерная матрица начинает образовываться при испарении летучих соединений из  
20 препарата с мажущей консистенцией. Во многих случаях эти препараты являются тиксотропными, особенно если композиции содержат тонкодисперсный диоксид кремния. Тиксотропные композиции изменяются от жесткой консистенции до текучей консистенции при приложении нагрузки, такой как нанесение на рану, и возвращаются к более жесткой, менее текучей консистенции при удалении нагрузки. Это свойство  
25 обеспечивает способность композиций предшественников силоксанового геля легко намазываться относительно тонким слоем поверх раны и сохраняться на месте без вытекания с раневого участка, все с минимальной нагрузкой и деформацией на раневом участке.

Другое преимущество силоксановых гелей состоит в том, что некоторых из них, как  
30 было показано, оказывают благоприятное воздействие на свойства рубцовой ткани при ее формировании, уменьшая степень рубцевания и улучшая структуру образующейся рубцовой ткани, так что окончательный внешний вид зажившей раны больше похож на окружающую кожу. Например, некоторые силоксановые препараты при нанесении на образующуюся или недавно сформированную рубцовую ткань, демонстрировали  
35 способность вызывать отличное обесцвечивание и даже почти исчезновение рубца при постоянном применении.

В отличие от других препаратов с мажущей консистенцией, имеющихся на рынке, способствующих заживлению ран, когда имеет место некоторая степень полимеризации с образованием силоксановой полимерной матрицы, полученный гель обычно обладает  
40 способностью сохранять свою консистенцию по прошествии длительного времени. Кроме того, оставшийся без применения продукт легче хранить и применять, чем другие типы гелей, так как его можно наносить в виде предшественников силоксановой полимерной матрицы, которые не "садятся" вплоть до времени после нанесения.

Так как силоксановые гели оказывают такие благоприятные воздействия при развитии  
45 рубцовой ткани, желательно, чтобы такой препарат также обладал способностью включать добавки, которые придают дополнительные полезные функции гелю. Например, хотя вышеупомянутые композиции на силиконовой основе демонстрируют превосходные свойства по уменьшению рубцов, развитие рубцовой ткани подвержено

изменению цвета и/или структуры, а также другим типам повреждений, таким как термическое повреждение при воздействии ультрафиолета и излучения других длин волн. Таким образом, в композиции желательно включать солнцезащитные соединения, которые будут сохраняться при образовании матрицы. Кроме того, ожоги и другие 5 повреждения, для которых наилучшим образом подходит местное применение гелей, могут продолжать оставаться очень болезненными, даже после того, как рана начала рубцеваться. Однако применение образующего матрицу препарата может мешать местному применению обезболивающих средств: в отличие от покрытий перевязочного типа, большинство местных гелей нельзя просто поднять и снова положить. Таким 10 образом, может быть желательно, чтобы образующие матрицу препараты содержали по меньшей мере одно облегчающее боль соединение.

К сожалению, применение предшественников силоксановой матрицы строго ограничило ряд добавок, которые могут быть включены в силиконовые повязки для ран. Многие желательные добавки не сольватируются быстро в смеси предшественников 15 матрицы, таких как диметикон и другие силоксаны, которые содержит препарата с мажущей консистенцией. Например, многие эффективные и обычно используемые солнцезащитные добавки, такие как, например, октокрилен, оксиноксат, октисалат и оксибензон, не могут достаточным образом растворяться в преполимеризованном препарате. Другие примеры желательных добавок с плохой растворимостью в 20 преполимеризованном препарате, включают соединения кортизонового типа, уменьшающие боль и воспаление, такие как, например ацетат гидрокортизона.

Способ использования преимуществ образующих силоксановую матрицу препаратов для ран, также допускающий включение других нерастворимых добавок в силиконовые композиции повязок для ран, будет приветствоваться как значительное достижение в 25 области препаратов для раневой повязки.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Неожиданно было обнаружено, что использование некоторых летучих соагентов (в дополнение к летучему компоненту) с некоторыми активными веществами, которые в иных случаях являются ограниченно растворимыми или нерастворимыми в 30 предшественниках матрицы, делает возможным включение этих активных веществ в силиконовую матрицу. Это тем более удивительно, что комплекс, который делает возможным включение активного вещества в образующуюся матрицу, фактически сохраняет хорошую степень летучести, даже хотя находится в комплексе с активным веществом, и даже хотя следовало бы предполагать, что образующаяся матрица будет 35 препятствовать способности входящего в комплекс соагента испаряться. Неожиданно летучий соагент не включается в матрицу с активным веществом. Вместо этого нерастворимое активное вещество, которое является нерастворимым в предшественниках матрицы без соагента, остается включенным в матрицу во время ее образования, даже хотя летучий соагент не остается в комплексе с активным веществом, 40 но отделяется и теряется при испарении. Еще более удивительно, что активное вещество может обладать подвижностью в матрице, приводящей к его способности мигрировать через гель к раневому участку, о чем свидетельствует эффективность анальгетических добавок. Кроме того, можно было бы ожидать, что давление паров летучего соагента могло бы понижаться при комплексообразовании с активным веществом и при 45 включении с активным веществом в образующуюся силоксановую матрицу. Все же он сохраняет достаточное давление насыщенного пара, так что он может полностью испаряться. Применение летучих соагентов, таких как соагенты, указанные в данном описании изобретения, обеспечивает возможность включения разных типов добавок

в образующие силиконовую матрицу композиции. Настоящее изобретение делает возможным включение нерастворимых активных веществ в смесь силиконовых предшественников, значительно расширяя полезность технологии заживления ран при помощи силоксанового геля.

5      Описание графических материалов

Фиг.1. Результаты исследования высыхания. Самая нижняя, средняя и самая верхняя кривая графически представляют результаты высыхания солнцезащитного, анальгетического и контрольного геля соответственно.

Подробное описание изобретения

10     Предшественники силоксановой матрицы

Образующая матрицу композиция по настоящему изобретению содержит предшественники силоксановой матрицы, летучий компонент, активный компонент и летучий соагент. Летучий компонент и летучий соагент частично или полностью испаряются из композиции, когда композицию наносят на участок раны или рубец,

15     оставляя после себя 1) компоненты, которые участвуют в образовании матрицы, а также 2) один или более активных компонентов, которые остаются в матрице. Обычно компоненты, которые участвуют в образовании матрицы, представляют собой один или более силоксанов, один или более из которых имеют органические свойства, то есть содержащие органические компоненты, например несущие гидрокарбильные

20     группы. Предпочтительными являются полидиметилсилоксаны, такие как диметикон и диметиконовый сшитый полимер. Полимерная матрица может быть образована с использованием других полидиметилсилоксанов вместо диметикона и диметиконового сшитого полимера или в дополнение к ним. В частности, полагают, что в результате полимеризации с участием других полисилоксанов, и в частности, других

25     диалкилполисилоксанов, может образоваться матрица, демонстрирующая преимущества настоящего изобретения при использовании с летучими компонентами, летучими соагентами и активными веществами, перечисленными ниже. Такие матрицы входят в объем настоящего изобретения. Тонкодисперсный диоксид кремния придает преполимеризованной композиции тиксотропную консистенцию. Тонкодисперсный

30     диоксид кремния также структурно участвует в геле, но его вклад или участие в процессе полимеризации, если они имеют место, является неясным. При условии присутствия летучего компонента, предшественники матрицы в препарате обычно можно хранить при комнатной температуре (25 К) в течение длительных периодов времени, таких как 1, 2, 4, 6, 12 месяцев или даже дольше, без значительной полимеризации.

35     Предпочтительно, чтобы предшественники матрица содержали сшито-полимерный компонент, такой как диметиконовый сшитый полимер, а также диметикон. В некоторых воплощениях силоксановый компонент присутствует в массовых процентах в диапазоне от примерно 25 до 60 масс.%. В предпочтительных воплощениях силоксановый компонент присутствует в диапазоне от 30 до 50 масс.%. В более предпочтительных

40     воплощениях силоксановый компонент присутствует в количествах в диапазоне от примерно 35 до 45 масс.%. Предпочтительный силоксановый компонент представляет собой диметикон. Сшито-полимерный компонент предпочтительно присутствует в количествах в диапазоне от примерно 5 до примерно 8 масс.% и более предпочтительно в диапазоне от примерно 1,5 до 5 масс.%.

45     Летучий компонент Композиция по настоящему изобретению содержит летучий компонент (отличающийся от летучего соагента, рассмотренного ниже). Летучий компонент обычно начинает испаряться при нанесении композиции на раневой участок. В некоторых воплощениях образование силоксановой матрицы может начинаться сразу

после начала испарения, продолжаясь при дальнейшем испарении. В других воплощениях силоксановая матрица начинает заметно образовываться в какой-то момент времени в процессе испарения летучего компонента с лишь незначительным образованием до этого времени. В предпочтительных воплощениях летучий компонент 5 имеет ограниченное участие в полимеризации или не участвует в ней, но легко сольватируется или растворяется в предшественниках матрицы. Предпочтительными примерами являются летучие силоксановые соединения, которые принимают незначительное участие в качестве реагентов в полимеризации силоксана или не участвуют в ней. Например, циклические силоксаны обычно демонстрируют хорошие 10 характеристики сольватации и летучести в силоксанах и их участие в образовании матрицы является обычно относительно низким из-за того, что все атомы кислорода силана недоступны для полимеризации. Более предпочтительным является циклопентасилоксан, который несет компоненты, содержащие водород или гидрокарбильные группы с менее чем четырьмя атомами углерода. Компоненты, 15 содержащие водород или гидрокарбильные группы одного атома углерода, являются наиболее предпочтительными. Предпочтительные количества летучего компонента находятся в диапазоне от примерно 12 до примерно 45 масс.%. Более предпочтительными являются количества в диапазоне от примерно 15 до 28 масс.%, наиболее предпочтительными являются количества в диапазоне от примерно 20 до 25 20 масс.%.

Летучий компонент предпочтительно присутствует в таких количествах, что этот летучий компонент более чем на 50 процентов испаряется через 15 минут при одной или более температурах в диапазоне от примерно 30 до 40°C.

В общем случае летучий компонент функционирует так, что при его частичном или 25 полном испарении начинает образовываться полимерная матрица. Таким образом, в некоторых воплощениях присутствие летучего вещества может действовать так, чтобы полностью или частично ингибиовать процесс полимеризации, так чтобы после начала испарения скорость полимеризации увеличивалась. В общем случае, композиция по настоящему изобретению не ограничена соединениями, конкретно описанными выше, 30 но широким образом содержит соединения, которые можно использовать в относительных количествах так, что они полностью или частично ингибируют образование силоксановой матрицы до нанесения на рану, но начинают испаряться при нанесении препарата на рану, полностью или частично испаряясь с завершением образования силоксановой матрицы. В некоторых воплощениях испарение летучего 35 компонента со временем выходит на плато перед полным испарением. В других воплощениях испарение летучего компонента продолжается после того, как силоксановая матрица полностью образовалась. Предпочтительно, чтобы летучий компонент испарялся до менее 5% от его первоначальной массы (концентрация при хранении) в течение 3 часов, но в некоторых воплощениях летучее вещество испаряется 40 в более чем 10, 20 и 30% от его первоначальной массы в течение 3 часов. В некоторых воплощениях массовый процент концентрации летучего компонента до применения и во время хранения находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 40%. В других воплощениях массовый процент концентрации летучего компонента до применения и во время хранения находится в диапазоне от примерно 15 до примерно 35%. В 45 предпочтительных воплощениях концентрация летучего компонента до применения и во время хранения находится в диапазоне от примерно 18 до примерно 30%.

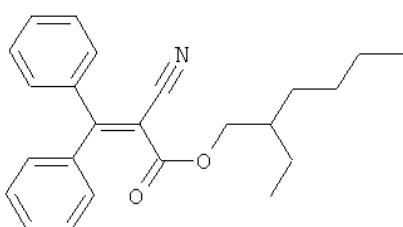
Активные вещества и летучий соагент

Препарат для заживления ран по настоящему изобретению содержит летучий соагент.

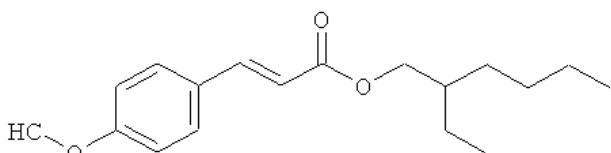
Не желая быть связанными теорией, предполагается, что летучий соагент способствует сольватированию активного вещества в предшественниках матрицы. Было обнаружено, что некоторые соединения, которые действуют в качестве летучих соагентов с некоторыми активными веществами, обладают способностью заметным образом испаряться, несмотря на то, что они химически ассоциированы с активным веществом, которое окружено растущей матрицей и которое само в итоге не испаряется.

Многие обычные поглотители ультрафиолета не являются легко растворимыми в растворах, содержащих предшественники силоксановой матрицы. Однако было обнаружено, что многие поглотители ультрафиолетового света могут быть сольватированы в растворах предшественников силоксановой матрицы в присутствии миристиловых эфиров. Например, в силоксановые матрицы могут быть введены хорошо известные поглотители ультрафиолета Escalol, имеющие следующие разнообразные структуры:

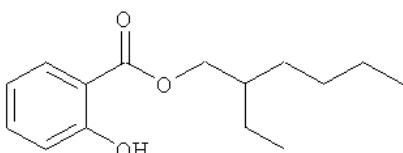
октокрилен (ISP Escalol 597):



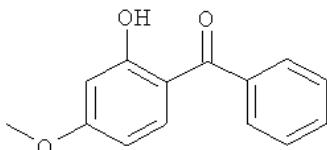
оксиноксат (ISP Escalol 557):



октисалат (ISP Escalol 587):



оксибензон (ISP Escalol 567):



В одном воплощении активное вещество представляет собой соединение, поглощающее ультрафиолет, содержащее по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В более предпочтительном воплощении активное вещество содержит одно или более соединений Escalol, имеющихся в продаже у ISP Chemicals, и летучий соагент представляет собой сложный эфир 1) линейной кислоты с длиной углеродной цепи в диапазоне от примерно 6 до 13 атомов углерода и 2) метанола, этанола или вторичного спирта с общим содержанием углерода в диапазоне от примерно 3 до примерно 8 атомов углерода. В более предпочтительном воплощении летучий соагент представляет собой миристиловый эфир метанола, этанола или вторичного спирта с общим содержанием углерода в диапазоне от примерно 3 до примерно 8 атомов углерода, и активное вещество представляет собой соединение Escalol. В еще более предпочтительном

воплощении летучий соагент представляет собой изопропилмиристат, и активное вещество представляет собой октокрилен (ISP Escalol 597), оксиноксат (ISP Escalol 557), октисалат (ISP Escalol 587) или оксибензон (ISP Escalol 567). Солнцезащитное(ые) активное вещество или активные вещества, присутствующие в композиции, могут

5 присутствовать в суммарном количестве в диапазоне от примерно 5 до 40 масс.% с более предпочтительными количествами в диапазоне от 15 до 35 масс.%. В некоторых воплощениях солнцезащитные активные вещества присутствуют в количествах в диапазоне от 25 до 30 масс.%.

В общем случае летучий соагент предпочтительно содержит сложный эфир 1)

10 линейной кислоты с длиной углеродной цепи в диапазоне от примерно 6 до 13 атомов углерода и 2) метанол, этанол или вторичный спирт с общим содержанием углерода в диапазоне от примерно 3 до примерно 8 атомов углерода; и более предпочтительно изопропилмиристат; гликоль, состоящий из линейной цепи из трех или более атомов углерода и одной или более гидроксильных групп; и где все гидроксильные группы 15 находятся на соседних атомах углерода, включая концевой атом углерода; и более предпочтительно пентиленгликоль или замещенный, или незамещенный изосорбид; и предпочтительно диметилизосорбид.

Многие обычные противовоспалительные соединения основаны на структуре стероидного соединения. Было обнаружено, что некоторые стероиды, имеющие низкую 20 растворимость в растворах предшественников силоксановой матрицы, могут быть сольватированными в растворах предшественников силоксановой матрицы в присутствии гликолевых и/или изосорбидных соединений.

В одном воплощении активное вещество представляет собой стероидное соединение, и летучий соагент представляет собой гликоль, состоящий из линейной цепи из трех 25 или более атомов углерода и одной или более гидроксильных групп; и где все гидроксильные группы находятся на соседних атомах углерода, включая концевой углерод. В более предпочтительном воплощении летучий соагент представляет собой гликоль, состоящий из линейной цепи из примерно 3-7 атомов углерода и двух гидроксильных групп, присоединенных по одной к каждому концевому углероду, и 30 активное вещество представляет собой стероидное соединение. В еще более предпочтительном воплощении летучий соагент представляет собой пентиленгликоль, и активное вещество представляет собой ацетат дигидрокортизона.

В одном воплощении активное вещество представляет собой стероидное соединение, и летучий соагент содержит замещенный или незамещенный изосорбид. В более 35 предпочтительном воплощении активное вещество представляет собой кортизон, и летучий соагент содержит двузамещенный изосорбид. В еще более предпочтительном воплощении летучий соагент представляет собой диметилизосорбид и активное вещество представляет собой ацетат дигидрокортизона.

В одном воплощении активное вещество представляет собой гидрокортизоновое 40 соединение, и используют активное вещество, содержащее как гликолевое соединение, так и изосорбидное соединение. В предпочтительном соединение активное вещество представляет собой ацетат гидрокортизона.

Стероидное соединение предпочтительно присутствует в количестве, которое 45 находится в диапазоне от 0,1 до 8 масс.%. Более предпочтительным является количество в диапазоне от примерно 0,5 до 3 масс.%.

Гликоль и изосорбид присутствуют в количествах в диапазоне от 5 до 40 масс.% (общая масса, если присутствуют оба). В предпочтительных воплощениях присутствуют оба вещества, каждое в количествах в диапазоне от 5 до 50 масс.%. В других

воплощениях гликоль и изосорбид присутствуют в количествах в диапазоне от 0 до 15 масс.%, с общим массовым % в диапазоне от 10 до 25.

Следует отметить, что гликолевые и изосорбидные компоненты можно использовать с солнцезащитными активными веществами вместо изопропилмиристата, если

5 желательно более глубокое проникновение.

Композиция по настоящему изобретению может быть приготовлена посредством смешивания вместе предшественников матрицы, таких как, например, тонкодисперсный диоксид кремния, диметикон и диметиконовый сшитый полимер; и летучего компонента, такого как, например, циклопентасилоксан. Вышеупомянутые соединения можно

10 смешивать вместе с образованием силоксанового основания. Активный компонент обычно смешивают с летучим соагентом с образованием смеси, которую добавляют к силоксановой основе перед введением ее в остальную часть композиции. В одном воплощении основание содержит только циклопентасилоксан и диметиконовый сшитый полимер. Затем смесь объединяют с основанием. В общем случае желательно

15 предварительно смешивать активное вещество с летучим соагентом. Однако в некоторых случаях может быть допустимо объединение летучего соагента со всеми ингредиентами, за исключением активного вещества, с добавлением активного вещества в препарат на конечной стадии.

### Пример 1

20 30 SPF (солнцезащитный фактор) солнцезащитный гель для рубцов

Гель для рубцов с 10,0% октокрилена, 7,5% оксиноксата, 5,0% октисалата, 6,0% оксибензона, 8,0% изопропилмиристата, 36% диметикона, 3,5% тонкодисперсного диоксида кремния, 2% диметиконового сшитого полимера и 22% циклопентасилоксана. Все проценты являются массовыми (масс./масс.). Октокрилен, оксиноксат, октисалат и 25 оксибензон обеспечивают устойчивость к UVA (ультрафиолетовое излучение A) и UVB (ультрафиолетовое излучение B). Их предварительно смешивают с изопропилмиристатом. Смесь добавляли к комбинации циклопентасилоксана и диметиконового сшитого полимера. Затем тонкодисперсный диоксид кремния добавляли к общей смеси, используя процесс смешивания с большим усилием сдвига (эдуктор).

30 Диметикон добавляют последним, и смесь перемешивают до гомогенного состояния, что приводит к вязкому непрозрачному гелю без комков или видимого разделения. Композиция имеет значение SPF 30 или выше. Выполняли тест на высыхание (время, требующееся для достижения постоянной массы) (смотри Фиг.1), и композицию сушили по существу то же самое количество времени, что и композицию в отсутствие

35 октокрилена, оксиноксата, октисалата, оксибензона и изопропилмиристата (контрольная композиции). Добавление солнцезащитных добавок не замедляет значительно высыхание композиции.

### Пример 2

Гель для рубцов с ацетатом гидрокортизона

40 Гель для рубцов с 1,0% ацетата гидрокортизона, 5,0% пропиленгликоля, 8,0% диметилизосорбida, 12,0% пентиленгликоля, 45,0% диметикона, 3,0% тонкодисперсного диоксида кремния, 2,0% диметиконового сшитого полимера и 24,0% циклопентасилоксана. Все проценты являются массовыми (масс./масс.). Ацетат гидрокортизона предварительно смешивали с пентиленгликолем, диметилизосорбидом 45 и пропиленгликолем и слегка нагревали с получением хорошего смешивания перед добавлением к основной партии. Основную партию готовили, используя аппарат для смешивания с большим усилием сдвига (эдуктор). Не наблюдалось комков или видимых частиц. Полученная партия была однородной и слегка непрозрачной. Выполняли тест

на высыхание (смотри Фиг.1), и композицию сушили по существу в течение того же самого количества времени, что и композицию в отсутствие ацетата дигидрокортизона, пропиленгликоля и диметилизосорбита (контрольная композиция). Добавление средства, облегчающего боль/зуд, не замедляет заметно высыхание композиции.

5 Пример 3

Экспериментальные подробности тестов на высыхание ПОДРОБНОСТИ "30 SPF-СОЛНЦЕЗАЩИТНОГО СИЛИКОНОВОГО ГЕЛЯ ДЛЯ РУБЦОВ "

"30 SPF-Солнцезащитный силиконовый гель для рубцов", описанный в Примере 1 выше, содержит ингредиенты "Геля для рубцов с контрольным составом" с добавлением 10 следующих одобренных FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами (США)) солнцезащитных активных веществ: 10,0% октокрилена, 7,5% оксиноксата, 5,0% октисалата и 6,0% оксибензона. Также в качестве диспергирующего агента добавляли 8,0% изопропилмиристата, смягчающего сложного эфира.

ПОДРОБНОСТИ "СИЛИКОНОВОГО ГЕЛЯ ДЛЯ РУБЦОВ С 1% АЦЕТАТА

15 ГИДРОКОРТИЗОНА"

"Силиконовый гель для рубцов с 1% ацетата гидрокортизона", описанный в Примере 2 выше, содержит ингредиенты "Геля для рубцов с контрольным составом" с добавлением 1% масс./масс. ацетата гидрокортизона, одобренного FDA противовоспалительного агента. Также 5,0% пропиленгликоля (увлажнитель и 20 кондиционирующий агент для кожи) и 10,0% диметилизосорбита, растворителя, который представляет собой диметиловый эфир ангидрида изомера сорбитола, используемого для лучшего проникновения через кожу ацетата гидрокортизона.

СПОСОБ:

30 пластиковых лодочек для взвешивания помечали и аккуратно взвешивали на

25 аналитических весах O'Haus EP114. Образцы "Геля для рубцов с контрольным составом" были намазаны в тонкой пленке на десять пластиковых лодочек для взвешивания и их начальные массы зарегистрированы (T=0). Образцы помещали в термостат Lunaire, установленный при 35°C, затем вынимали и взвешивали с 5-, 10-, 40-, 60-, 180-, 240-, 300- и 1440-минутными интервалами. Процесс повторяли для "30 SPF-Солнцезащитного 30 силиконового геля для рубцов" и "Силиконового геля для рубцов с 1% ацетата гидрокортизона". Результаты сравнительного исследования приведены ниже в ТАБЛИЦЕ 1 - Результаты исследования испарения для Геля для рубцов с контрольным составом; в ТАБЛИЦЕ 2 - Результаты исследования испарения для 30 SPF-Солнцезащитного силиконового геля для рубцов и в ТАБЛИЦЕ 3 - Результаты 35 исследования испарения для Силиконового геля для рубцов с 1% ацетата гидрокортизона.

Данные из каждой таблицы были сгруппированы и отображены графически на Фиг.1.

ИСПОЛЬЗУЕМОЕ ОБОРУДОВАНИЕ:

(30) пластиковые лодочки для взвешивания 5,25 дюймов × 3,50 дюймов × 1,0 дюйм

40 (13,3 см x 8,9 см x 2,54 см)

(1) Откалиброванные аналитические весы O'Haus EP114 Explorer Pro (1) Термостат Lunaire модель №GE0932M-4, установленный на 35°C

РЕЗУЛЬТАТЫ

45

ТАБЛИЦА 1

Гель для рубцов с контрольным составом (KCG)  
Результаты исследования испарения

Масса пустой лодочки (г)	Масса при T=0 (г)	Масса при T=5 (г)	Масса при T=10 (г)	Масса при T=40 (г)	Масса при T=60 (г)	Масса при T=180 (г)	Масса при T=240 (г)	Масса при T=300 (г)	Масса при T=1440 (г)
--------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------------------	---------------------	---------------------	----------------------

5	KCG Образец 1	3,1621	3,3948	3,3888	3,3863	3,3786	3,3723	3,2731	3,2722	3,2722	3,2715
	KCG Образец 2	3,2660	3,3410	3,3385	3,3358	3,3286	3,3278	3,3075	3,3052	3,3031	3,3015
	KCG Образец 3	3,5625	3,6590	3,6570	3,6555	3,6472	3,6430	3,6074	3,6067	3,6067	3,6067
	KCG Образец 4	3,4816	3,5715	3,5669	3,5621	3,5523	3,5500	3,5213	3,5200	3,5198	3,5201
	KCG Образец 5	3,5648	3,6670	3,6596	3,6549	3,6450	3,6412	3,6140	3,6140	3,6132	3,6121
	KCG Образец 6	3,5218	3,6102	3,6050	3,5910	3,5660	3,5630	3,5600	3,5599	3,5558	3,5558
	KCG Образец 7	3,3741	3,4565	3,4500	3,4459	3,4308	3,4244	3,4101	3,4099	3,4098	3,4098
	KCG Образец 8	3,4364	3,4865	3,4849	3,4828	3,4738	3,4688	3,4585	3,4580	3,4583	3,4568
	KCG Образец 9	3,4109	3,4724	3,4698	3,4684	3,4585	3,4547	3,4391	3,4383	3,4382	3,4383
	KCG Образец 10	3,4674	3,5153	3,5137	3,5113	3,5032	3,4953	3,4903	3,4888	3,4889	3,4888
15	Примечание: "T" соответствует интервалу времени в минутах, когда определяли массы.										

ТАБЛИЦА 2  
30SPF-Солнцезащитный силиконовый гель (SSG) для рубцов  
Результаты исследования испарения

	Масса пустой лодочки (г)	Масса при T=0 (г)	Масса при T=5 (г)	Масса при T=10 (г)	Масса при T=40 (г)	Масса при T=60 (г)	Масса при T=180 (г)	Масса при T=240 (г)	Масса при T=300 (г)	Масса при T=1440 (г)	
20	SSG Образец 1	3,3015	3,4060	3,4032	3,4035	3,3963	3,3931	3,3799	3,3799	3,3793	3,3760
	SSG Образец 2	3,6727	3,7753	3,7735	3,7723	3,7651	3,7619	3,7477	3,7477	3,7474	3,7438
	SSG Образец 3	29276	3,0600	3,0568	3,0574	3,0490	3,0449	3,0259	3,0256	3,0255	3,0215
	SSG Образец 4	3,3265	3,3601	3,3571	3,3548	3,3453	3,3410	3,3224	3,3230	3,3230	3,3200
	SSG Образец 5	3,2729	3,4094	3,4000	3,3956	3,3829	3,3796	3,3595	3,3598	3,3601	3,3599
	SSG Образец 6	3,3635	3,5084	3,5008	3,4980	3,4815	3,4768	3,4557	3,4500	3,4490	3,4700
	SSG Образец 7	3,5379	3,6744	3,6721	3,6699	3,6617	3,6579	3,6396	3,6380	3,6373	3,6340
	SSGO Образец 8	3,7732	3,8523	3,8514	3,8498	3,8426	3,8399	3,8312	3,8307	3,8307	3,8275
	SSG Образец 9	3,0460	3,1685	3,1567	3,1549	3,1472	3,1434	3,1301	3,1292	3,1292	3,1260
	SSG Образец 10	29573	3,0348	3,0333	3,0318	3,0254	3,0221	3,0151	3,0142	3,0140	3,0100
35	Примечание: "T" соответствует интервалу времени в минутах, когда определяли массы.										

ТАБЛИЦА 3  
Силиконовый гель для рубцов с 1% ацетата гидрокортизона (HAG)  
Результаты исследования испарения

	Масса пустой лодочки (г)	Масса при T=0 (г)	Масса при T=5 (г)	Масса при T=10 (г)	Масса при T=40 (г)	Масса при T=60 (г)	Масса при T=180 (г)	Масса при T=240 (г)	Масса при T=300 (г)	Масса при T=1440 (г)	
40	HAG образца 1	3,1592	3,3599	3,3561	3,3524	3,3365	3,3373	3,3089	3,2583	3,2580	3,2582
	HAG образца 2	3,3183	3,4122	3,4094	3,4063	3,3935	3,3874	3,3742	3,3688	3,3642	3,3639
	HAG образца 3	3,4812	3,5898	3,5860	3,5827	3,5672	3,5611	3,5361	3,5380	3,5380	3,5353
	HAG образца 4	3,5457	3,6612	3,6580	3,6559	3,6394	3,6318	3,6052	3,6058	3,6054	3,6032
	HAG образца 5	3,4292	3,5117	3,5086	3,5071	3,4935	3,4881	3,4719	3,4742	3,4742	3,4751
	HAG образца 6	3,6278	3,7158	3,7118	3,7085	3,6952	3,6885	3,6712	3,6716	3,6723	3,6723
45	Примечание: "T" соответствует интервалу времени в минутах, когда определяли массы.										

5	HAG образца 7	3,5343	3,6615	3,6587	3,6554	3,6400	3,6314	3,6007	3,6030	3,6018	3,6002
	HAG образца 8	3,3502	3,4862	3,4820	3,4778	3,4624	3,4536	3,4204	3,4221	3,4204	3,4201
	HAG образца 9	3,5731	3,7100	3,7070	3,7048	3,6927	3,683	3,6450	3,6450	3,6450	3,6449
	HAG образца 10	3,4784	3,5971	3,5942	3,5890	3,5806	3,5707	3,5412	3,5430	3,5410	3,5392

Примечание: "T" соответствует интервалу времени в минутах, когда определяли массы.

## ВЫЧИСЛЕНИЯ

Значения потери массы в процентах вычисляли, как изложено ниже:

$$10 \quad \% \text{ Потери массы} = \frac{(\text{Масса при } T = 0 - \text{Масса пустой лодочки для взвешивания}) - (\text{Масса при } T = n - \text{Масса пустой лодочки для взвешивания})}{(\text{Масса при } T = 0 - \text{Масса пустой лодочки для взвешивания})} \times 100,$$

где n означает массу, зарегистрированную в моменты времени 5, 10, 40, 60, 180, 240, 300 и 1440 минут.

15 Пример: Потерю массы в процентах для "Силиконового геля для рубцов с 1% ацетата гидрокортизона" при T=5 минут следует определять следующим образом.

$$16 \quad \% \text{ Потери массы} = \frac{(3,3599 \text{ г} - 3,1592 \text{ г}) - (3,3561 \text{ г} - 3,1592 \text{ г})}{(3,3599 \text{ г} - 3,1592 \text{ г})} \times 100 = 1,8934\%$$

17 Значения потери массы в процентах усредняли для каждого из трех продуктов в 20 соответствующие интервалы времени (5, 10, 40, 60, 180, 240, 300 и 1440) и отображали графически, смотри Фиг.1.

## ВЫВОД

18 1. "Гель для рубцов с контрольным составом", "30 SPF-Солнцезащитный силиконовый гель для рубцов" и "Силиконовый гель для рубцов с 1% ацетата гидрокортизона" - все 25 достигали относительно стабильных сухих масс к отметке 180 минут.

### Пример 4

Экспериментальные подробности SPF-тестов

Название: Оценка статического солнцезащитного фактора (SPF) с составом, содержащим солнцезащитное вещество.

20 Цель: Измерить статический SPF безрецептурного (OTC) содержащего солнцезащитное вещество состава и 8% гомосалата стандарта (HMS) у людей-добровольцев согласно итоговой монографии FDA.

25 Тестируемый продукт: Тестируемая композиция - ожидаемая SPF 30.

30 Дизайн исследования: нерандомизированное, со слепыми оценками.

35 Результаты: пять субъектов завершили исследование. Среднее значение SPF тестируемого продукта, тестируемой композиции, составляло 33,1 (n=5, SD=2,0). Тестируемый продукт вероятно будет удовлетворять требованиям итоговой монографии FDA для отметки в качестве статического SPF 30+.<sup>1</sup>

40 Неблагоприятные явления: Не сообщалось о неблагоприятных явлениях.

### Краткое изложение

45 В первые сутки исследования каждый субъект получал серию УФ-доз из ксенонового дугового симулятора солнечного излучения на незащищенный участок на середине спины. На вторые сутки определяли минимальную эритемную дозу (MED) как самую низкую УФ-дозу, которая порождает легкую эритему, достигающую границ участка воздействия. Затем 100 мг тестируемого продукта и 100 мг стандарта HMS наносили на отдельные, соседние области площадью 50 см<sup>2</sup> на середине спины (8% гомосалата стандарта (HMS), произведенный Cosmetech Laboratories, Inc., Fairfield, NJ).

Тестируемый продукт имел ожидаемый SPF 30 и HMS стандартная солнцезащита имела ожидаемый SPF 4. После 15-минутного периода высыхания на тестируемой защищенной солнцезащитным веществом области применяли УФ-дозы в диапазоне 0,76-1,32-кратном продукту MED и 30. УФ-дозы в диапазоне 0,64-1,56-кратных продукту MED и 4 применяли на защищенной солнцезащитным веществом области стандарта HMS. Серию УФ-доз также применяли на втором незащищенным участке. На трети сутки определяли MED для участков, защищенных солнцезащитным веществом, и незащищенного участка. SPF каждого солнцезащитного вещества рассчитывали как отношение MED для каждого защищенного солнцезащитным веществом участка к конечному значению MED.

Подробные методики определения статического солнцезащитного фактора согласно монографии 1 FDA для солнцезащитных веществ описаны в ПРОТОКОЛЕ.

Подробности калибровки ламп 1, 2, 7, 8, 10, 13 и 14 показаны в таблице КАЛИБРОВКА ЛАМП.

Согласно итоговой Монографии FDA, меченный SPF следует рассчитывать следующим образом:

Меченный SPF=среднее значение SPF - A

(округленное до ближайшего меньшего целого числа).

Для значений SPF>31 тестируемый продукт может быть помечен как SPF 30+,

когда A=ts/sqrt(n) и представляет собой 95% доверительный интервал,

t=верхние 5% Т-распределения Стьюдента

s=стандартное отклонение

n=число субъектов

Для того чтобы панель была действительной, SPF стандартного HMS

солнцезащитного вещества должен попадать в диапазон стандартного отклонения ожидаемого SPF (то есть  $4,47 \pm 1,279$ ) и 95%-ный доверительный интервал для среднего значения SPF стандартного HMS солнцезащитного вещества должен содержать значение 4.

#### Результаты

Пять субъектов, 2 мужчины и 3 женщины, при условии письменного обоснованного согласия, завершили исследование. Субъекты, которые выполнили все способы, включали 2 субъекта с типом кожи I, 2 - с типом кожи II и 1 - с типом кожи III. Возраст изменялся от 21 до 38 лет и средний возраст составлял 30,4 (n=5, SD=7,1).

Демографические результаты субъектов и результаты статического SPF приведены в Таблице 1.

Среднее значение статического SPF тестируемого продукта, тестируемой композиции, составляло 33,1 (n=5, SD=2,0). Среднее значение SPF для HMS стандарта составляло 4,4 (n=5, SD=0,4).

#### Отклонение от протокола

Сообщалось об отклонениях от протокола для Субъекта 04. Повторные оценки MED и конечные оценки SPF выполняли вне временной рамки 22-24 часа (21:50 и 21:54 соответственно). Данное отклонение от протокола не влияло на результаты исследования.

#### Регистрация

Субъект 03 был исключен во время процедур 1 Суток за запрещенное лекарственное средство и Субъекты 05 и 06 были исключены из-за процедурной ошибки. Данные для этих субъектов не были включены в данный отчет.

Таблица 1

Демографические данные субъектов и данные по статическому SPF для тестируемой композиции и HMS стандарта Standard SRL2008-105: Растворы композиций, LLC HMS								
Субъект №	SRL ID №	Возраст	Пол	Тип кожи	Лампа	Итоговая MED (сек)	SPF тестируемой композиции	SPF для HMS стандарта
01	1792	21	ж	I	8	10	34,50	4,40
02	1702	27	ж	II	2	10	32,10	4,00
04	373	38	м	II	10	10	30,00	4,40
07	1803	29	м	III	1	13	34,54	4,38
08	895	37	ж	I	2	8	34,50	5,00
Среднее значение = 30,4							33,1	4,4
SD=							2,0	0,4
n=							5	5

Субъект 03 не отвечал требованиям - запрещенное лекарственное средство

Субъект 05 не отвечал требованиям - процедурная ошибка

Субъект 06 не отвечал требованиям - процедурная ошибка

Вывод:

Тестируемый продукт, эталонная тестируемая композиция, скорее всего удовлетворяет требованиям итоговой монографии FDA для того, чтобы ее пометили как статический SPF 30+.<sup>1</sup>

#### Ссылки

1. US Food and Drug Administration. Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Final Monograph; 21 CRF Parts 310, 352, 700 and 740. Federal Register 64 (98) May 21, 1999. pp.27666-27693.

#### ПРОТОКОЛ

Цель: Измерить статический солнцезащитный фактор (SPF) безрецептурного (OTC) состава, содержащего солнцезащитное вещество, согласно итоговой монографии FDA<sup>1</sup>

Тестируемый продукт: ожидаемый SPF 30

Дизайн исследования: нерандомизированное, со слепыми оценками

Субъекты: Пять отвечающих требованиям добровольцев мужчин и/или женщин с типами кожи I, II и/или III были набраны для тестируемого продукта. С разрешения спонсора может быть зарегистрировано вплоть до 20 дополнительных субъектов, чтобы выполнить требования по тестированию<sup>1</sup> согласно итоговой монографии FDA.

#### Введение

В итоговой монографии FDA описаны способы определения статического солнцезащитного фактора. Статический SPF определяют по отношению минимальной эритемной дозы ультрафиолетового излучения для защищенной солнцезащитным веществом кожи к такой дозе для незащищенной кожи. Минимальная эритемная доза (MED) представляет собой дозу ультрафиолетового (УФ) излучения, которая порождает легкую эритему (солнечный ожог) с четко определенными границами через 22-24 часов после применения. Спланированные по времени дозы УФ-излучения применяли, используя ксеноновую дуговую лампу, которая имитировала солнечное излучение.

Технический специалист наблюдал за выходными данными солнечного имитатора, используя откалибранный радиометр, для гарантии того, что эритемально эффективное излучение было постоянным. Данные эритемально эффективного излучения регистрировали.

#### Цель

Целью данного теста являлось измерение статического SPF безрецептурного (OTC) состава, содержащего солнцезащитное вещество, согласно итоговой монографии<sup>1</sup> FDA.

#### Дизайн

Это было нерандомизированное исследование со слепыми оценками.

Субъекты: Субъекты включали вплоть до 25 здоровых добровольцев мужчин и женщин, набранных на продукт, с типами кожи I, II и/или III<sup>1</sup> (смотри ниже).

5	Тип кожи	Эритема и реакции загара на первую инсоляцию весной*
I		Всегда легко получает ожоги; никогда не загорает
II		Всегда легко получает ожоги; загорает минимально
III		Ожоги умеренные; загорает постепенно
IV		Ожоги минимальные; всегда хорошо загорает

10 \* Сообщенные субъектом ответы на 1-часовую летнюю инсоляцию

Субъекты сообщали о любом ОТС или назначенному лекарственному средстве, используемом в течение недели до участия в исследовании и во время него. Субъекты также соответствовали следующим критериям:

Критерии включения

- 15 - По меньшей мере 18 лет при условии законно действующего письменного информированного согласия.
- Готовность и способность соблюдать назначения при исследовании и следовать инструкциям.

- Хорошее общее здоровье.

20 - Готовность избегать воздействия солнца и ламп для загара во время исследования.

Критерии исключения:

- История аномальных ответов на УФ-излучение или чувствительность к любому ингредиенту тестируемых продуктов.
- Солнечный ожог, солнечный загар, активные дермальные повреждения, неровные тона кожи или любое состояние, такое как невусы, пятна или родимые пятна, которое могут являться помехой способам исследования.
- Применение любого лекарственного средства, которое может влиять на результаты исследования, например фотосенсибилизаторов, антигистаминных средств, анальгетических или противовоспалительных лекарственных средств.

25 - Беременность, кормление грудью или любое состояние, которое может увеличивать риск при участии в исследовании.

- Воздействие солярия или ламп для загара в последние 3 месяца.

Способы исследования.

30 Все способы (нанесение продукта, УФ-дозы и оценки) выполняли с субъектами в одинаковом положении.

Сутки 1

Регистрация субъектов

35 Предполагаемые субъекты регистрировались в лаборатории тестирования и получали полное объяснение методов исследования. Если они хотели участвовать и соглашались с условиями исследования, субъекты подписывали письменную засвидетельствованную форму о согласии и разрешение на выпуск персональной информационной формы о личном здоровье и предоставляли краткую историю болезни. Спину между линией талии и лопатками осматривали в отношении неровных тонов кожи и пятен, используя лампу Вуда. Технический специалист заполнял форму истории субъекта и подходящих субъектов регистрировали в исследовании. Субъектам присваивали номера для регистрации в исследовании.

40 Применение дозы MED

Спланированную по времени серию из 5 УФ-доз с возрастанием на 25 процентов применяли на середине спины, чуть ниже лопаток и выше линии талии. УФ-дозы для

MED, временные дозы были закончены и данные ламп регистрировали по форме MED.

Субъекты были проинструктированы избегать УФ-воздействия, фотосенсибилизаторов, анальгетиков, антигистаминов и противовоспалительных лекарственных средств и возвращаться в лабораторию тестирования через 22 -24 часа

5 после окончания УФ-доз.

Сутки 2:

Определение MED

Субъекты возвращались в лабораторию тестирования в пределах 22-24 часов после окончания доз MED для оценки ответов и их ненаправленно опрашивали, чтобы оценить

10 соблюдение требований, идентифицировать сопутствующие лекарственные средства и для того, чтобы отследить неблагоприятные события. Подготовленный эксперт классифицировал ответы участков, подвергаемых воздействию УФ, под теплой флуоресценцией или освещением лампой накаливания 450-550 люкс, используя шкалу оценок, показанную в Таблице 1.

15 Таблица 1. Шкала оценок для эритемных ответов на УФ-дозы, примененные к необработанным участкам и участкам, обработанным солнцезащитным веществом

0 - Отсутствие эритемного ответа

1 - Минимально заметная эритема

2 - Легкая эритема с четко определенными границами

20 3 - Умеренная эритема с четкими границами\*

4 - Темно-красная эритема с четкими границами\*

5 - Темно-красная эритема с четкими границами и возможный отек\*

6 - Интенсивная эритема с четкими границами и отек\*

\*Если умеренная, темно-красная или интенсивная эритема не достигла границ участка, 25 подвергнутого воздействию, следовало представить объяснение в разделе комментариев в формах для оценок.

MED определяли как первый в серии участок воздействия с оценкой эритемы по меньшей мере 2 (легкая эритема с четко определенными границами). Повышение эритемных оценок должно было согласоваться с примененными дозами УФ.

30 Если имелись выраженные ответы в виде загара, субъекта следовало расценивать как вероятный тип IV и не пригодный для исследования. В этом случае субъекта следовало исключить из исследования и заменить. Регистрировали оценки для каждого подвергаемого воздействию УФ участка, любые комментарии и время оценивания.

Если это требовалось для практического планирования, субъекту разрешали покинуть 35 лабораторию тестирования в этот момент и вернуться в течение одной недели для завершения процедур для Суток 2.

Нанесение продуктов для определения SPF

Если участие субъекта в исследовании было прервано, субъекта следовало 40 ненаправленно опросить, чтобы оценить соблюдение требований, идентифицировать сопутствующие лекарственного средства и для того, чтобы отследить неблагоприятные события.

Специалист по исследованию рисовал прямоугольники площадью 50 см<sup>2</sup> на обозначенных участках на спине субъекта между линией талии и лопатками, используя трафарет и несмываемый маркер. Затем специалист наносил 100 мг тестируемого 45 продукта в обозначенный прямоугольник и 100 мг стандарта HMS в соседний прямоугольник. Солнцезащитные вещества наносили посредством "нанесения пятен" вещества по всей площади и осторожного размазывания с использованием резинового напальчника до тех пор, пока на всю область не была нанесена однородная пленка.

Специалист документировал обозначения состава продукта, местоположения тестируемых участков и время нанесения.

#### УФ-дозы для определения статического SPF

По меньшей мере через 15 минут специалист применял серию из 7 постепенно

5 увеличивающихся спланированных по времени УФ-доз на участки, обработанные тестируемыми продуктами. Серию доз определяли по получению ожидаемого SPF для каждого тестируемого продукта, MED субъекта и следующему показателю:

Совокупность MED субъекта и ожидаемый SPF (SPF>15)						
0,76	0,87	0,93	1,00	1,07	1,15	1,32

10 Специалист документировал УФ-дозы, время завершения и данные по эффективному излучению лампы для каждого тестируемого продукта.

#### УФ-Дозы для стандарта HMS

По меньшей мере через 15 минут после нанесения стандарта HMS, специалист

15 применял 7 постепенно увеличивающихся спланированных по времени УФ-доз на участок HMS стандарта. Серию доз определяли по получению SPF (4) стандарта HMS, MED субъекта и следующим показателям:

Совокупность MED субъекта и HMS стандарта (SPF=4)						
0,64	0,80	0,90	1,00	1,10	1,25	1,56

20 Специалист документировал УФ-дозы для стандарта HMS, время завершения и данные по эффективному излучению лампы.

#### УФ-дозы для повторного определения МЕР

Специалист применял спланированную по времени серию из 5 УФ-доз с возрастанием

25 на 25 процентов на незащищенной области в середине спины. Серия из 5 доз включала первоначальную MED в центре, как изложено ниже:

Совокупность первоначальной MED					
0,64	0,80	1,00	1,10	1,25	1,56

30 Регистрировали УФ-дозы для повторной MED, время завершения и эффективное излучение лампы.

Специалист уведомлял субъектов о возвращении в лабораторию тестирования для оценки в пределах 22-24 часов после завершения УФ-доз для статического SPF, SPF стандарта HMS и повторной MED.

35 Сутки 3

Оценка ответов на УФ-дозы для статического SPF и повторной МЕР

Субъекты возвращались в лабораторию тестирования и их ненаправленно опрашивали, чтобы оценить соблюдение требований, идентифицировать сопутствующие лекарственные средства и для того, чтобы отследить неблагоприятные события.

40 Подготовленный эксперт, который не участвовал в нанесениях продукта или в применении УФ-доз, классифицировал все участки, которые получили УФ-дозы, используя шкалу, показанную в Таблице 1. Техническому специалисту, который наносил тестируемый продукт и применял УФ-дозы, разрешали ассистировать эксперту, но этому техническому специалисту не разрешали оказывать влияние на эксперта в классификации ответов на УФ. Регистрировали оценки ответов со всех участков, обработанных солнцезащитным веществом.

#### Расчет SPF:

Специалист определял повторную MED, как указано выше, и вычислял значения SPF для каждого субъекта.

Итоговая MED должна была представлять собой повторную MED, пока повторная MED не могла быть определена. В этом случае начальную MED следовало использовать в качестве итоговой MED.

Значения SPF рассчитывали как отношение MED для участков, защищенных

5 солнцезащитным веществом, к итоговой MED.

Меченный SPF рассчитывали следующим образом на основе 20 субъектов:

Среднее значение SPF - A

(округленное до ближайшего меньшего целого числа),

где  $A=ts/\sqrt{n}$

10  $t=$ верхние 5% Т-распределения Стьюдента

$s=$ стандартное отклонение

$n=$ число субъектов

Для того чтобы панель была действительной, SPF стандартного HMS

солнцезащитного вещества должен попадать в диапазон стандартного отклонения

15 ожидаемого SPF (то есть  $4,47 \pm 1,279$ ) и 95%-ный доверительный интервал для среднего значения SPF стандартного HMS солнцезащитного вещества должен содержать значение 4.

Неблагоприятные события:

Любые неблагоприятные события следовало документировать в файле субъекта и,

20 при необходимости, получать срочную медицинскую помощь. О любом серьезном неблагоприятном событии, определенном как опасное для жизни или требующее чрезвычайных мер, следовало сообщать спонсору в течение 24 часов. Обо всех неблагоприятных событиях следовало сообщать спонсору.

Замена субъектов:

25 Любой субъекта, отстраненного от исследования из-за несоблюдения требований или неблагоприятного события, следовало заменить. Субъекты, данные которых не позволяли успешно вычислять значения SPF, подлежали замене.

Ссылка

1. U. S. Food and Drug Administration. Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human

30 Use; Final Monograph; 21 CFR Parts 310, 352, 700 и 740. Federal Register 64 (98) May 21, 1999. pp.27666-27693.

### КАЛИБРОВКА ЛАМП

17 апреля 2008

Калибровка ламп 1, 2, 7, 8,10 и 14 (дата калибровки)

35

Диапазон (нм)	Лампа 1 S/N 4533 фильтр 010806 Колба 322470 (1/19/08)	Лампа 2 S/N 4534 фильтр 05144 Колба 322474 (4/07/08)	Лампа 7 S/N 9533 фильтр 080105 Колба 323771 (4/16/08)	Лампа 8 S/N 9560 фильтр 121805 Колба 323769 (4/16/08)	Лампа 10 S/N 9655 фильтр 081806C Колба 323774 (4/14/08)	Лампа 14 S/N 11476 фильтр 07072-2 Колба 323006 (12/9/08)	Требования	
							Colipa 2006 [1]%	FDA 2007 [2] %
Относительный % вклада в эритемальную эффективность								
<290	0,01	0,00	0,087%	0,012%	0,019%	0,01	<0,1	0,1
290-300	5,8	4,7	6,7%	6,5%	4,7%	7,1	1,0-8,0	46,0-67,0
290-310	60,6	56,5	61,8%	60,4%	56,7%	62,7	49,0-65,0	
290-320	89,2	86,3	89,3%	87,5%	86,8%	89,0	85,0-90,0	80,0-91,0
290-330	94,3	92,1	94,1%	93,1%	92,5%	93,9	91,5-95,5	86,5-95,5
290-340	96,3	94,5	96,0%	95,6%	94,8%	95,8	94,0-97,0	90,5-97,0
290-350	97,7	96,5	97,4%	97,4%	96,7%	97,4	-	93,5-98,6
290-400	100,0	100,0	99,9%	100,0%	100,0%	100,0	99,9-100	93,5-100,0
Отношения (%)								
UVAPII/UV	26,5	23,3	25,3	30,2%	25,3	24,6	≥20	-

UVAI/UV	62,0	68,0	64,6	60,9%	64,6	65,4	≤60	-
Абсолютные значения								
Полная мощность (мВт/см <sup>2</sup> )	98	111	96	128	138	147	<150	<150

5

### Формула изобретения

1. Препарат мажущей консистенции, способствующий заживлению ран и улучшающий характеристики постэпителиально образующейся ткани в раневом участке, содержащий:

10 а) летучий компонент;

б) предшественники силоксановой матрицы; где указанные предшественники способны образовывать силоксановую матрицу при температурах в диапазоне от примерно 95 до 100 градусов Фаренгейта (35-37,8°C) в процессе испарения летучего компонента;

15 в) активный компонент, обладающий низкой смешиваемостью с указанными предшественниками силоксановой матрицы и низкой растворимостью в них;

г) летучий соагент;

где указанный летучий соагент способен образовывать комплекс с указанным активным компонентом с образованием солюбилизированного активного компонента; где комплекс является смешиваемым с указанными предшественниками силоксановой матрицы и где весь указанный летучий соагент или его часть испаряется из препарата при образовании силоксановой матрицы.

20 2. Препарат мажущей консистенции по п.1, где летучий соагент представляет собой сложный эфир линейной кислоты с длиной углеродной цепи в диапазоне от примерно 6 до 13 атомов углерода и метанол, этанол или вторичный спирт с общим содержанием атомов углерода в диапазоне от примерно 3 до примерно 8 атомов углерода.

25 3. Препарат мажущей консистенции по п.1, где летучий соагент представляет собой гликоль, состоящий из линейной цепи из трех или более атомов углерода и одной или более гидроксильных групп, и где все гидроксильные группы расположены на соседних атомах углерода, включая концевой атом углерода.

30 4. Препарат мажущей консистенции по п.1, где летучий соагент представляет собой замещенный или незамещенный изосорбид.

5. Препарат мажущей консистенции по п.1, где активный компонент содержит агент, обладающий солнцезащитной активностью.

35 6. Препарат мажущей консистенции по п.1, где активный компонент содержит агент, обладающий антигистаминной или обезболивающей активностью.

7. Препарат мажущей консистенции по п.5, где активный компонент содержит одно или более из следующих веществ: октокрилен (ISP Escalol 597), оксиноксат (ISP Escalol 557), октисалат (ISP Escalol 587) или оксибензон (ISP Escalol 567).

40 8. Препарат мажущей консистенции по п.6, где активный компонент содержит ацетат гидрокортизона USP (Фармакопея США).

9. Препарат мажущей консистенции по п.1, где летучий соагент содержит диметилизосорбид.

45 10. Препарат мажущей консистенции по п.1, где летучий соагент содержит изопропилмиристат.

11. Препарат мажущей консистенции по п.1, где летучий соагент содержит пентиленгликоль.

12. Препарат мажущей консистенции по п.6, где летучий соагент содержит изопропилмиристат.

13. Препарат мажущей консистенции по п.8, где летучий соагент содержит диметилизосорбид.
14. Препарат мажущей консистенции по п.8 где летучий соагент содержит пентиленгликоль.
- 5 15. Препарат мажущей консистенции по п.1, где предшественники силоксановой матрицы содержат диметиконовый сшитый полимер, тонкодисперсный диоксид кремния и диметикон.
16. Препарат мажущей консистенции по п.1, где летучий компонент представляет собой циклопентасилоксан.
- 10 17. Способ изготовления препарата мажущей консистенции, способствующего заживлению ран, а также улучшающий характеристики постэпителиально образующейся ткани в раневом участке, где указанный способ включает следующие стадии:
- объединение (1) летучего компонента; (2) по меньшей мере одного предшественника силоксановой матрицы; (3) активного компонента, обладающего низкой
- 15 смешиаемостью с указанным по меньшей мере одним предшественником силоксановой матрицы и низкой растворимостью в них, и (4) летучего соагента;
- где указанный по меньшей мере один предшественник способен образовывать силоксановую матрицу при температурах в диапазоне от примерно 95 до 100 градусов Фаренгейта (35-37,8°C) в процессе испарения летучего компонента;
- 20 где указанный летучий соагент способен образовывать комплекс с указанным активным компонентом с образованием солюбилизированного активного компонента; где указанный комплекс является смешиаемым с указанным по меньшей мере одним предшественником и
- где весь указанный летучий соагент или его часть испаряется из препарата при
- 25 образовании силоксановой матрицы.
18. Способ по п.17, где предшественники силоксановой матрицы содержат диметиконовый сшитый полимер, тонкодисперсный диоксид кремния и диметикон, и летучий компонент содержит циклопентасилоксан.
19. Способ по п.17, где летучий соагент содержит изопропилмиристат, и активный
- 30 компонент содержит одно или более из следующих веществ: октокрилен (ISP Escalol 597), оксиноксат (ISP Escalol 557), октисалат (ISP Escalol 587) или оксибензон (ISP Escalol 567).
20. Способ по п.17, где летучий соагент содержит пентиленгликоль и/или диметилизосорбид, и активный компонент содержит ацетат гидрокортизона.

35

40

45