

R U 2 5 2 4 7 0 C 2



(19) RU (11) 2 552 470⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01)
A61K 31/75 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012118757/15, 04.10.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.10.2009 US 61/249,788

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2013 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 10.06.2015 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 20060110415 A1, 25.05.2006. US
5525358 A, 11.06.1996. WO 1992013529 A1,
20.08.1992. RU 2114607 C1, 10.07.1998

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.05.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/051257 (04.10.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/044008 (14.04.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ДЕВЕР Джеральд Р. (US),
СУ Эрик Чен-Нан (US),
РОДЖЕРС Уильям Скотт (US),
ДЖОНСОН Роберт К. (US)

(73) Патентообладатель(и):
ЭМ ЭС ДИ КОНСЮМЕР КЭАР, ИНК.
(US)

(54) КОМПОЗИЦИЯ С НИЗКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ПРОСТОГО ЭФИРА И УСТРОЙСТВО ДЛЯ
ЕЕ ДОСТАВКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к косметической промышленности и представляет собой гелеобразную композицию для местного применения, содержащую салициловую кислоту в концентрации до приблизительно 17 мас.%, эластический коллодиевый продукт в количестве от 5 до 10 мас.% и этиллактат в количестве от 20 до 25 мас.%, где эластический коллодиевый

продукт содержит 65,8 мас.% диэтилового эфира, 24,3 мас.% этанола, 2 мас.% камфоры, 3 мас.% касторового масла и 4,9 мас.% нитроцеллюлозы. Изобретение обеспечивает превосходную стабильность, равномерность высыхания и однородность образующейся пленки. 4 н. и 1 з.п. ф-лы, 1 табл., 4 ил.

R U 2 5 5 2 4 7 0 C 2

R U 2 5 5 2 4 7 0 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012118757/15, 04.10.2010

(24) Effective date for property rights:
04.10.2010

Priority:

(30) Convention priority:
08.10.2009 US 61/249,788

(43) Application published: 20.11.2013 Bull. № 32

(45) Date of publication: 10.06.2015 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 10.05.2012

(86) PCT application:
US 2010/051257 (04.10.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/044008 (14.04.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(19) RU (11) 2 552 470⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01)
A61K 31/75 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

R U 2 5 5 2 4 7 0 C 2

(72) Inventor(s):

DEVER Dzheral'd R. (US),
SU Ehrik Chen-Nan (US),
RODZhERS Uill'jam Skott (US),
DZhONSON Robert K. (US)

(73) Proprietor(s):

EhM EhS DI KONSJuMER KEhAR, INK. (US)

of 20 to 25 wt %, where the elastic collodion contains 65.8 wt % diethyl ether, 24.3 wt % ethanol, 2 wt % camphor, 3 wt % castor oil and 4.9 wt % nitro-cellulose.

EFFECT: invention provides excellent stability, even drying and the formation of a uniform film.

5 cl, 1 tbl, 4 dwg

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на Патент США № 61/249788, поданной 8 октября 2009. Содержание этой заявки включено в настоящее описание во всей своей полноте путем ссылки.

Уровень техники

Системы доставки лекарственных средств с периодическим дозированием были созданы в последнее время для доставки единичных доз косметических и лекарственных препаратов. Эти системы сконструированы таким образом, чтобы ими было легко манипулировать при дозировании и применении лекарственного препарата. Эти системы включают устройства, такие как дозаторы «карандашного» типа, описанные в Патенте США № 7309185 и опубликованной заявке на Патент США № 2007/0020038, где указано, что возможно хранение косметического или лекарственного препарата в устройстве, которое также содержит встроенное приспособление для нанесения этого продукта. Указанно, что эти устройства используются для различных косметических и лекарственных препаратов, включая средства для ухода за зубами, такие как зубной гель, зубная паста, зубной эликсир, ополаскиватель для полости рта, отбеливатель зубов, косметические средства, такие как тушь для ресниц и бровей и подводка для глаз, средства по уходу за волосами и/или композиции для ухода за кожей.

Некоторые лекарственные/косметические композиции для местного применения, содержащие летучие растворители, которые могли бы использоваться в таких системах доставки, до настоящего времени не применяются в таких системах. В частности, эти устройства могли бы использоваться для жидких косметических или лекарственных композиций, если бы не то обстоятельство, что эти композиции содержат большие количества летучих растворителей, необходимых в качестве доставляющих носителей для активных ингредиентов и дополнительных компонентов, таких как пленкообразующие агенты. Например, в Патенте США № 5433950 описаны некоторые жидкие и гелеобразные препараты для лечения кожных повреждений. Эти препараты содержат эластичный колloid - носитель, включающий агент, образующий нитроцеллюлозную пленку, в летучих растворителях, в основном в диэтиловом эфире. Такие композиции могут содержать активные ингредиенты, такие как кератолитические агенты для лечения кожных повреждений, таких как бородавки, мозоли и натоптыши, или других кожных заболеваний, таких как угревая сыпь или псориаз. Из-за наличия в этих препаратах летучих растворителей любая значительная утечка растворителя из такого устройства с периодическим дозированием перед первым применением или между применениями будет приводить к тому, что лечебные композиции будут иметь более высокие концентрации активных ингредиентов, чем в настоящее время разрешается контролирующими органами.

Таким образом, существует потребность в косметических или лекарственных композициях, содержащих летучий компонент, которые сохраняют приемлемые концентрации активных ингредиентов в композициях, будучи расфасованными в системы доставки с периодическим дозированием. Кроме того, существует потребность в пленкообразующей лекарственной композиции, которая обладает достаточной пленкообразующей способностью и при этом сохраняет приемлемые концентрации активных ингредиентов в композиции, когда она находится в системе доставки с периодическим дозированием. Такие композиции будут лучше противостоять потере больших количеств летучих растворителей, приводящей к повышению концентрации активных ингредиентов выше нормативно установленных для таких лекарственных препаратов пределов, и по-прежнему образовывать эффективные лечебные пленки после нанесения. Эти и другие цели данного изобретения более полно описаны и

заявлены в настоящей заявке.

Все упомянутые в данной заявке патентные и непатентные источники информации тем самым включены в настоящее описание во всей своей полноте путем ссылки на них. Указание на или обсуждение любого источника информации в этом разделе или 5 любой части данного описания не должно рассматриваться как признание того, что такой источник информации является частью предшествующего уровня техники настоящей заявки.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к гелеобразной композиции для местного

10 применения, содержащей салициловую кислоту или ее соль в концентрации до примерно 17 мас.%, пленкообразующий агент, один или несколько летучих ингредиентов, где данная композиция включает простой эфир в количестве от примерно 3 мас.% до примерно 14 мас.%.

Кроме того, настоящее изобретение относится к гелеобразной композиции для

15 местного применения, содержащей салициловую кислоту в концентрации до приблизительно 17 мас.%, коллодиевый препарат в количестве от примерно 5 до примерно 20 мас.% и один или несколько летучих ингредиентов, где данная композиция включает простой эфир в количестве от примерно 3 мас.% до примерно 14 мас.%.

Настоящее изобретение также относится к гелеобразной композиции для местного 20 применения, содержащей салициловую кислоту в концентрации до приблизительно 17 мас.% и нитроцеллюлозу в количестве от 0,2 до примерно 1,0 мас.%.

Кроме того, настоящее изобретение относится к гелеобразной композиции для 25 нанесения на кожу, содержащей кератолитический агент и включающей коллодиевый препарат в количестве от примерно 5% до примерно 20 мас.% и один или несколько летучих ингредиентов, где данная композиция включает простой эфир в количестве от примерно 3 мас.% до примерно 14 мас.%, которая при контакте с кожей образует пленку, достаточную для образования защитного барьера для кератолитического агента в течение периода времени, необходимого для осуществления лечения кожи.

Настоящее изобретение также относится к гелеобразной композиции для нанесения 30 на кожу, содержащей кератолитический агент и включающей нитроцеллюлозу в количестве от 0,2 до примерно 1,0 мас.% и один или несколько летучих ингредиентов, где данная композиция включает простой эфир в количестве от примерно 3 мас.% до примерно 14 мас.%, которая при контакте с кожей образует пленку, достаточную для образования защитного барьера для кератолитического агента в течение периода времени, необходимого для осуществления лечения кожи.

Настоящее изобретение относится к способу лечения кожного заболевания у субъекта, 35 включающему нанесение на кожу композиции по настоящему изобретению, где данная композиция при контакте с кожей образует пленку, достаточную для образования защитного барьера для салициловой кислоты в течение периода времени, необходимого для осуществления лечения повреждения.

Кроме того, настоящее изобретение относится к дозатору для введения композиции 40 для лечения кожного заболевания у субъекта, где данный дозатор включает гелеобразную композицию настоящего изобретения в емкости, соединенной с дозирующим устройством и устройством для замедления испарения летучих веществ из данной композиции до нанесения субъекту.

Краткое описание чертежей

Фигура 1 - график, отображающий средний процент потери массы дозаторов «карандашного» типа, заполненных гелеобразным контрольным препаратом и

гелеобразным препаратом по настоящему изобретению, которые хранили при комнатной и повышенной температуре (40°C) в течение 13 недель.

Фигура 2 - микрофотография при 20× увеличении, показывающая пленку, образуемую контрольным жидким препаратом.

Фигура 3 - микрофотография при 30× увеличении, показывающая пленку, образуемую контрольным гелеобразным препаратом.

Фигура 4 - микрофотография при 20× увеличении, показывающая пленку, образуемую гелеобразным препаратом по настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Как описано в данной заявке, настоящее изобретение относится к усовершенствованию композиций, содержащих активные ингредиенты и летучие растворители, и к устройствам для доставки, которые хранят и доставляют такие композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения эти композиции также содержат пленкообразующие агенты. Композиции по настоящему изобретению 10 обеспечивают уменьшение потерь летучих ингредиентов, когда эти композиции хранятся и применяются с использованием такого устройства для доставки. В некоторых 15 вариантах осуществления изобретения данное устройство включает систему доставки «карандашного» типа, приспособленную для удобного нанесения препаратов на кожу с целью лечения разнообразных кожных патологий.

Препараты

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к жидкой композиции для местного применения, содержащей косметический или лекарственный активный агент, где данная композиция включает простой эфир в количестве от примерно 3 мас.% до примерно 14 мас.%. В некоторых вариантах осуществления 25 изобретения содержание простого эфира составляет от примерно 6% до примерно 10 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержание простого эфира составляет от примерно 6% до примерно 7 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения простой эфир может включать простой эфир, пригодный для использования в косметических или лекарственных композициях, в частности диэтиловый эфир. В 30 некоторых вариантах осуществления изобретения композиции могут содержать дополнительные летучие спиртовые ингредиенты, которые могут включать спирт, пригодный для использования в косметических или лекарственных композициях, такой как метанол, этанол и пропанол и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления препараты настоящего изобретения пригодны 35 для лечения кожных повреждений, таких как бородавки, натоптыши и мозоли. В других вариантах осуществления препараты по настоящему изобретению пригодны для лечения других кожных заболеваний, таких как угревая сыпь, псориаз, сухость кожи, онихомикоз, вросший ноготь пальца ноги и тому подобное. Когда препарат является продуктом, 40 предназначенный для лечения бородавок, натоптышей и мозолей, то в некоторых вариантах осуществления изобретения он будет содержать салициловую кислоту в качестве активного агента. Когда композиция предназначена для лечения поражений или заболеваний ногтей (т.е. онихомикоза), в нее могут быть добавлены другие активные ингредиенты, такие как противогрибковые агенты, включая, например, клотrimазол, бутенафин, тербинафин, миконазол. Используемый в настоящем описании термин 45 «салициловая кислота» включает кислоту и любые ее соли или сложные эфиры, пригодные для использования в композиции для местного применения. Пригодные соли включают натриевые, калиевые, кальциевые, литиевые или магниевые соли салициловой кислоты. Пригодные сложные эфиры включают от C₁ до C₄ сложные

эфиры салициловой кислоты, такие как метилсалицилат. Другие сложные эфиры включают салсалат (салицилсалициловая кислота), салициловокислый сложный эфир салициловой кислоты. Наиболее предпочтительным является использование салицилата в форме кислоты в качестве активного ингредиента. Салициловая кислота также известна

- 5 как 2-гидроксибензойная кислота. В некоторых случаях другие ингредиенты могут быть использованы в препарате для местного применения для содействия проникновению салициловой кислоты в ноготь и/или кожу. Такие агенты могут включать размягчители ногтей и вырыватели, такие как мочевина, сульфидрильные агенты и восстанавливающие агенты на основе серы, такие как сульфид натрия,
- 10 интенсификаторы проникновения в ноготь и окклюдирующие агенты и/или гидрофильные наполнители для стимулирования гидратации ногтя и/или кожи.

Нормативные требования Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США, касающиеся фармакопейных статей, устанавливают

- 15 пределы концентраций активных ингредиентов в препаратах для лечения бородавок и в препаратах для лечения натоптышей/мозолей, при соблюдении которых разрешена реализация этих препаратов на рынке без дополнительной проверки со стороны контролирующих органов. В соответствии с этими нормативными требованиями для композиций, продаваемых с указанием концентраций, концентрации салициловой кислоты специально регулируются. Таким образом, в некоторых вариантах
- 20 осуществления изобретения композиции могут содержать салициловую кислоту в количестве до примерно 17 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции могут содержать салициловую кислоту в количестве от примерно 5% до примерно 17 мас.%. Однако идея рассматриваемого изобретения предполагает более высокое содержание салициловой кислоты в таких препаратах, которые может
- 25 приготовить средний специалист в данной области техники, независимо то того, подпадают ли такие препараты под действие нормативных требований для некоторых лекарственных и косметических препаратов или нет.

В других вариантах осуществления настоящего изобретение также включает гелеобразную композицию для местного применения, содержащую салициловую кислоту,

- 30 которая содержит коллоидиевый препарат в количестве от примерно 5 до примерно 20 мас.%. Используемый в настоящем описании термин «коллоидиевый препарат» включает как коллодий, так и эластический коллодий. Коллоидевые препараты определяются Фармакопей США как препараты, содержащие нитроцеллюлозу, диэтиловый эфир и этиловый спирт. Нитроцеллюлоза действует как пленкообразующий агент, который
- 35 защищает активный ингредиент, в данном случае салициловую кислоту, от испарения в течение периода времени, достаточного для того, чтобы активный ингредиент осуществил эффективное лечение. Эластический коллодий отличается от коллодия добавлением камфоры и касторового масла в качестве пластифицирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит коллоидиевый
- 40 препарат в количестве от примерно 5% до примерно 10 мас.%. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение относится к жидкой композиции для применения против кожных повреждений, содержащей салициловую кислоту и содержащей нитроцеллюлозу в количестве от примерно 0,2 до примерно 1,0 мас.%, где данная композиция при контакте с кожей образует пленку, достаточную для
- 45 образования защитного барьера для салициловой кислоты в течение периода времени, необходимого для осуществления лечения повреждения. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может содержать нитроцеллюлозу в количестве от примерно 0,25 до примерно 0,50 мас.%.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к препарату салициловой кислоты, который имеет уменьшенное количество наиболее летучих растворителей, традиционно используемых в препаратах этого типа, таких как этиловый эфир, который имеет температуру кипения = 34,5°C, сохраняя при этом приемлемые

5 свойства гелеобразного препарата, который может по каплям наноситься из дозатора с периодическим отмериванием единичных доз на поверхность нуждающегося в этом субъекта. Нанесение препарата салициловой кислоты из такого устройства будет приводить к образованию на коже доставляющей салициловую кислоту пленки. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает препарат,

10 который содержит малые количества растворителей с низкой температурой кипения, например таких, у которых температуры кипения ниже 40°C, такие как этиловый эфир, и содержит большие количества растворителей с высокой температурой кипения, например таких, у которых температуры кипения выше примерно 70°C, но которые растворяют пленкообразующие полимеры и обеспечивают получение хороших пленок

15 при нанесении на кожу. Примеры таких растворителей с высокой температурой кипения включают, например, этилацетат (температура кипения = 77°C) и изобутилацетат (температура кипения = 118°C).

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению могут также содержать дополнительные загустители/увеличители вязкости. Например,

20 полимеры на основе целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, включая Klucel® HF (Hercules Inc. Aqualon Division Hopewell, VA USA), могут быть добавлены в количестве до примерно 2,6%. В некоторых вариантах осуществления препараты по настоящему изобретению также содержат уменьшенные количества этиллактата, который является пластификатором как для нитроцеллюлозы, так и гидроксипропилцеллюлозы, и

25 присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы повысить прочность/эластичность нанесенных высохших пленок, образуемых препаратами.

В некоторых вариантах осуществления препараты по настоящему изобретению могут дополнительно содержать нитроцеллюлозу в количестве, достаточном для того, чтобы повысить прочность/эластичность нанесенных высохших пленок. Например,

30 препараты могут содержать нитроцеллюлозу из раствора пироксилина в подходящем растворителе с высокой температурой кипения, таком как этилацетат или другие алкилацетаты, как указано выше. Такие растворы пироксилина являются коммерчески доступными (CAS 9004-70-0) (Alfa Chem, Kings Point, NY USA) и используются в косметических препаратах, таких как лак для ногтей и мебельные лаки. В некоторых

35 вариантах осуществления изобретение может включать совместимые с нитроцеллюлозой полимеры для улучшения пленкообразующих свойств, например полимерные материалы Gantrez, такие как Gantrez ES-425, Gantrez ES 335-I, и Gantrez ES-225 производства компании ISP International Specialty Products (Wayne, NJ, USA). Эти полимеры Gantrez являются алкиловыми эфирами полиметилвинилового эфира/малеиновой кислоты

40 (PVM/MA), включая бутиловый, изопропиловый и этиловый эфиры PVM/MA. Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что соответствующие PVM/MA полимеры будут проявлять совместимость с другими полимерными пленкообразователями/увеличителями вязкости в предложенных препаратах, для того чтобы образовывать прочные, эластичные пленки хорошего качества после нанесения.

45 В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению могут содержать местный анестетик в форме химических соединений, традиционно используемых в лечении бородавок. Настоящее изобретение уменьшает местный дискомфорт и раздражение, часто возникающие при нанесении на кожу

кератолитических агентов. Местные анестетики включают без ограничений сложные эфиры бензойной кислоты, такие как бензокайн, прокайн, тетракайн и хлорпрокайн и амиды, такие как бупивакайн, дибукаин, лидокаин, мепивакайн, прилокайн и этидокайн. Количество содержащегося в композиции местного анестетика должно быть таким,

5 которое является эффективным для обеспечения местной анестезии в области, на которую наносится композиция, как правило, от примерно 0,5% до примерно 15% или более, и предпочтительно от 1% до 10% от массы композиции. В случае лидокаина, например, эффективный диапазон составляет от примерно 0,5% до примерно 4%. В случае бензокайна эффективный диапазон составляет от примерно 5% до примерно 10 25%.

Способы лечения

Настоящее изобретение также относится к способам лечения различных кожных заболеваний с помощью композиций по настоящему изобретению с низким содержанием простого эфира. Так, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

15 относится к способу лечения заболевания у субъекта, включающему нанесение на пораженную область этого субъекта композиции, содержащей кератолитический агент и нитроцеллюлозу в количестве от 0,2 до примерно 1,0 мас.%, где композиция при контакте с кожей образует пленку, достаточную для образования защитного барьера для кератолитического агента в течение периода времени, необходимого для

20 осуществления лечения пораженной области. Как показано ниже, гелеобразные композиции по настоящему изобретению с низким содержанием простого эфира неожиданно обеспечивают получение пленок лучшего качества по сравнению с композициями, известными из уровня техники. Таким образом, считается, что данные композиции будут обеспечивать прогресс в лечении заболеваний, которые подлежат

25 лечению такими композициями, благодаря эффекту от увеличенного воздействия активных агентов из улучшенных пленок. В некоторых вариантах осуществления изобретения кератолитический агент может быть салициловой кислотой, аскорбиновой кислотой, пантотенатом кальция, безводной уксусной кислотой, молочной кислотой, смолой подофилла и хлоридом цинка или их комбинациями. В некоторых вариантах

30 осуществления изобретения салициловая кислота может присутствовать в количестве до примерно 17%. В некоторых вариантах осуществления изобретения салициловая кислота может присутствовать в количестве от примерно 5 мас.% до примерно 17 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевания могут включать кожные повреждения, такие как бородавки, натоптыши и мозоли. В других вариантах

35 осуществления изобретения заболевания могут включать угревую сыпь, псориаз, сухость кожи, онихомикоз или вросший ноготь пальца ноги.

Кератолитические агенты применяются местно при лечении гиперкератоза и действуют путем размягчения и разрушения рогового слоя кожи, усиливая тем самым десквамацию в месте нанесения. Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение 40 пригодно для лечения гиперкератоза с применением пленкообразующей жидкой композиции по настоящему изобретению, содержащей кератолитический агент, такой как салициловая кислота, эластичный колладий и местно применимый полимер в количестве, достаточном для повышения эластичности образуемой пленки, которая будет обладать улучшенной растяжимостью и улучшенной терапевтической 45 эффективностью.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения бородавок, который включает нанесение на бородавку композиции, содержащей терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одной композиции по настоящему изобретению. В

некоторых вариантах осуществления изобретения данный способ включает нанесение композиции по настоящему изобретению, содержащей салициловую кислоту или ее соль. Как правило, композицию можно наносить на бородавку ежедневно или с 5 временными интервалами, например, два или три раза в неделю. Продолжительность лечения может сильно варьироваться в зависимости от размера бородавки.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения онихомикоза, который включает нанесение на ноготь композиции, содержащей терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одной композиции по настоящему изобретению. Как правило, композицию можно наносить на ноготь ежедневно или с временными 10 интервалами, например, два или три раза в неделю. Продолжительность лечения может сильно варьироваться в зависимости от степени и тяжести инфекции, части тела, где находится подлежащий лечению ноготь, возраста пациента, толщины ногтя, скорости роста ногтя и тому подобного. Как правило, предполагается, что ногти на пальцах ног 15 у молодого пациента получают лечение до 6 месяцев, в то время как можно предполагать, что ногти на пальцах ног у пожилого пациента будут получать лечение в течение периода времени, равного примерно одному году. Эти периоды отражают время, которое необходимо ногтям пальцев ног, для того чтобы полностью отрасти. 20 Можно предполагать, что лечение ногтей на пальцах рук будет проходить быстрее, так как ногти пальцев рук растут приблизительно в два раза быстрее, чем ногти пальцев ног. Эффективность лечения можно оценить по уменьшению или исчезновению симптомов. Можно предполагать, что в менее тяжелых случаях, когда инфицирована 25 только часть дистальной части ногтя, лечение потребует меньше времени.

Устройство

Настоящее изобретение также относится к дозатору для введения композиции для 25 лечения кожного заболевания, как описано в данном описании, где данный дозатор включает жидкую композицию по настоящему изобретению в емкости, соединенной с дозирующим устройством и устройством для замедления испарения летучих веществ из данной композиции до нанесения субъекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозатор выполнен в виде устройства «карандашного» типа.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дозатор включает дополнительное устройство для замедления испарения летучих веществ из композиции, такое как пакет, изготовленный из защитных пленок, который запечатывается, после 30 того как в него помещают дозатор. В дополнительных вариантах осуществления изобретения устройство для замедления испарения летучих веществ представляет собой размещение запечатывающего механизма между емкостью и дозирующим устройством.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу 35 нанесения содержащих салициловую кислоту препаратов на нуждающегося в этом субъекта путем нанесения препарата из устройства, имеющего емкость, содержащую препарат салициловой кислоты, дозирующий наконечник для подачи препарата из емкости на поверхность субъекта, такую как поверхность кожи, или ногтей, или волос, и нажимной механизм для выталкивания препарата через дозирующий наконечник. 40 Этот нажимной механизм может быть плунжером, приводимым в действие механическим способом пользователем, или аналогичным механизмом, который проталкивает препарат через отверстие в дозирующем наконечнике. Настоящее изобретение также относится к дозирующему устройству, сконструированному таким образом, чтобы 45 замедлять испарение летучих растворителей из дозирующей системы «карандашного» типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозирующее устройство включает дозатор «карандашного» типа с бочкообразной емкостью, содержащей

5 салициловую кислоту, дозирующим наконечником, который удерживает препарат в емкости до тех пор, пока нажатие на емкость не заставит препарат пройти через барьер в дозирующем наконечнике и образовать каплю, которая будет нанесена на поверхность нуждающегося в этом субъекта. Нажатие может осуществляться, например, при помощи 10 плунжера, который приводится в действие субъектом. В некоторых случаях устройство может иметь крышку для закрывания наконечника дозатора, когда он не используется. Усовершенствования, обеспечиваемые настоящим изобретением, касаются дизайна 15 элементов самого «карандаша», включая стиль и материалы конструкции герметизирующего устройства. В некоторых устройствах из предшествующего уровня 20 техники герметизирующее устройство представляет собой уплотнительное кольцо, расположенное на конце плунжера дозатора «карандашного» типа напротив конца дозирующего наконечника устройства. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение включает оснащение устройства некоторым количеством резиновых 25 уплотнительных колец или эквивалентным герметизирующим устройством, изготовленным из подходящих, устойчивых к действию растворителей материалов, на 30 конце дозирующего наконечника устройства, чтобы перекрыть любое испарение летучих ингредиентов композиции из заполненного устройства. Кроме того, устройство по настоящему изобретению может включать одну или несколько защитную пленку, клейкие ленты, устойчивые к действию растворителей, например, такие как алюминиевый скотч от компании 3M (St. Paul, MN, USA), для того чтобы герметизировать места 35 соединений в «карандаше», например, между крышкой, закрывающей наконечник дозатора «карандашного» типа, и заполненной препаратом бочкообразной полостью «карандаша». В некоторых вариантах осуществления устройства по настоящему изобретению может также включать заключение устройства во вторичную упаковку, 40 или в сочетании с или независимо от вышеупомянутых изменений препарата, герметиков, лент, например, путем помещения заполненного дозирующего устройства в пакет, изготовленный из термосвариваемой многослойной упаковочной пленки, такой как ПЭТ/алюминиевая фольга/клеящее вещество, например, как та, которая производится компанией Hueck Foils, (например, TPMSF005SB) (Wall, NJ, USA).

45 **Примеры**

В Таблице 1 приведены экспериментальные гелеобразные препараты, содержащие 17 мас.% салициловой кислоты, которые приготовили и сравнили с двумя известными 50 препаратами салициловой кислоты, с целью определить их способность противостоять испарению летучих компонентов в дозирующих устройствах «карандашного» типа. Гелеобразный контрольный препарат содержал меньшее количество коллодия и, следовательно, имел более низкое содержание простого эфира по сравнению с жидким контролем и добавленным спиртом. Экспериментальные гелеобразные препараты 55 содержали более низкие количества коллодия, чем гелеобразный контрольный препарат, для того, чтобы еще более понизить содержание летучего ингредиента и уменьшить испарение растворителя, но по-прежнему образовывать эффективную пленку после 60 нанесения на кожу. Все количества в таблице указаны в процентах от массы препарата. Массовые количества указаны для компонентов эластического коллодия (пироксилин (нитроцеллюлоза), касторовое масло, камфора, этанол и этиловый эфир) на основе их 65 массового процента в эластическом коллодии.

Ингредиент	Прим.1	Прим.2	Прим.3	Прим.4	Гелеобр. Контроль	Жидкий Кон-троль
Спирт SDA-40B	51,60	51,60	51,60	51,60	51,60	0,00

Этиллактат	10,00	15,00	20,00	25,00	5,00	15,00
Индопол L-50	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Салициловая кислота Фармакопея США	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
Эластический коллодий Фармакопея США	20,00	15,00	10,00	5,00	25,00	64,9
(пиroxилин)	0,98	0,74	0,49	0,25	1,23	3,19
(касторовое масло)	0,60	0,45	0,30	0,15	0,75	1,95
(камфора)	0,40	0,30	0,20	0,10	0,50	1,30
(этанол)	4,84	3,63	2,43	1,22	6,05	15,8
(диэтиловый эфир)	13,2	9,87	6,58	3,29	16,5	42,7
Klucel HF	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	0,00
Всего	100	100	100	100	100	100

Все препараты были приготовлены в банках при помощи пневматического двигателя с двухножевым смещающим валом. Для того чтобы закрывать горлышко банки во время смещивания использовали парафильм. Сначала в банку загружали спирт, этиллактат и Индопол L-50 и перемешивали в течение 10 минут. Затем в смесь добавляли салициловую кислоту и перемешивали в течение 30 минут. Затем в смесь добавляли эластический коллодий и перемешивали в течение 10 минут. Затем в смесь медленно добавляли порошкообразный Klucel HF при перемешивании в течение периода времени от примерно 3 до 5 минут, и конечную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 минут для завершения смещивания.

Примеры гелеобразных препаратов 3 и 4 были отобраны для дальнейшего анализа в сравнении с гелеобразным контрольным препаратом, чтобы определить влияние состава препарата на испарение летучих компонентов в течение долгого времени при комнатной температуре и при 40°C, при хранении в дозирующих устройствах

«карандашного» типа. Препараты загружали в 60 мл шприцы, которые использовали для того, чтобы заливать гелеобразные растворы в бочкообразные полости «карандашей». Бочкообразные полости «карандашей» запечатывали пластиковыми вставками, закрывали силиконовыми наконечниками и защелкивали колпачками. Образцы в «карандашах» выдерживали при комнатной температуре и температуре 40°C в течение 13 недель. На Фигуре 1 показаны результаты тестирования, свидетельствующие о том, что препараты по настоящему изобретению обеспечивают значительный прогресс в уменьшении потери летучих ингредиентов с течением времени как при комнатной температуре, так и в условиях повышенной температуры.

Пример гелеобразного препарата 3 дополнительно подвергли испытанию на пленкообразование *in vitro* в сравнении с жидким контрольным препаратом. Фигура 2 представляет собой микрофотографию образца из двух капель контрольного жидкого препарата, нанесенных на предметное стекло микроскопа с помощью пипетки и затем высушенных в течение нескольких минут до полного высыхания. Цифровое микроскопическое изображение было получено при 20x увеличении. Маркер на микрофотографии показывает, что точка высохшей пленки на предметном стекле имеет примерно 7,5 мм в диаметре. Фигура 3 представляет собой микрофотографию образца из двух капель контрольного гелеобразного препарата, нанесенных на предметное стекло микроскопа с помощью пипетки и затем высушенных в течение нескольких минут до полного высыхания. Изображение было получено с использованием того же микроскопа при 30x увеличении. Маркер на микрофотографии показывает, что точка высохшей пленки на предметном стекле имеет примерно 4 мм в диаметре. Фигура 4 представляет собой микрофотографию двух капель примера гелеобразного препарата 3, нанесенных на предметное стекло микроскопа с помощью пипетки и затем

высушенных в течение нескольких минут до полного высыхания. Изображение было получено с использованием того же микроскопа при 20× увеличении. Маркер на микрофотографии показывает, что точка высохшей пленки на предметном стекле имеет примерно 8,1 мм в диаметре.

5 Сравнение Фигуры 2 (жидкий контроль), Фигуры 3 (гелеобразный контроль) и Фигуры 4 (пример препарата 3) показывает неожиданное преимущество в пленкообразовании, демонстрируемое примером препарата по настоящему изобретению. Точка высохшей пленки жидкого и гелеобразного контрольных препаратов сначала высыхает вокруг наружной окружности капель, что приводит к образованию более 10 толстой, похожей на «горную цепь» пленки в этой области. По этой причине значительно меньше материала находится на стекле на участках внутри похожей на «горную цепь» области, и пленки не являются одинаковыми по толщине по всей площади. Контрольные пленки также обладают агрегатной структурой из многих небольших микронного 15 размера субчастиц и агломератов субчастиц. В отличие от этого высохшая пленка примера гелеобразного препарата 3 высыхает равномерно по всей поверхности, а не по краям, и хотя видны некоторые крупные агрегаты более мелких частиц, в целом эта пленка является более плотной и более однородной по всей своей площади.

Формула изобретения

20 1. Гелеобразная композиция для местного применения, содержащая салициловую кислоту в концентрации до приблизительно 17 мас.%, эластический коллодиевый продукт в количестве от 5 до 10 мас.% и этиллактат в количестве от 20 до 25 мас.%, где эластический коллодиевый продукт содержит 65,8 мас.% диэтилового эфира, 24,3 мас.% этанола, 2 мас.% камфоры, 3 мас.% касторового масла и 4,9 мас.% нитроцеллюлозы.

25 2. Средство для лечения бородавок, содержащее композицию по п. 1.

3. Средство для лечения натоптышей/мозолей, содержащее композицию по п. 1.

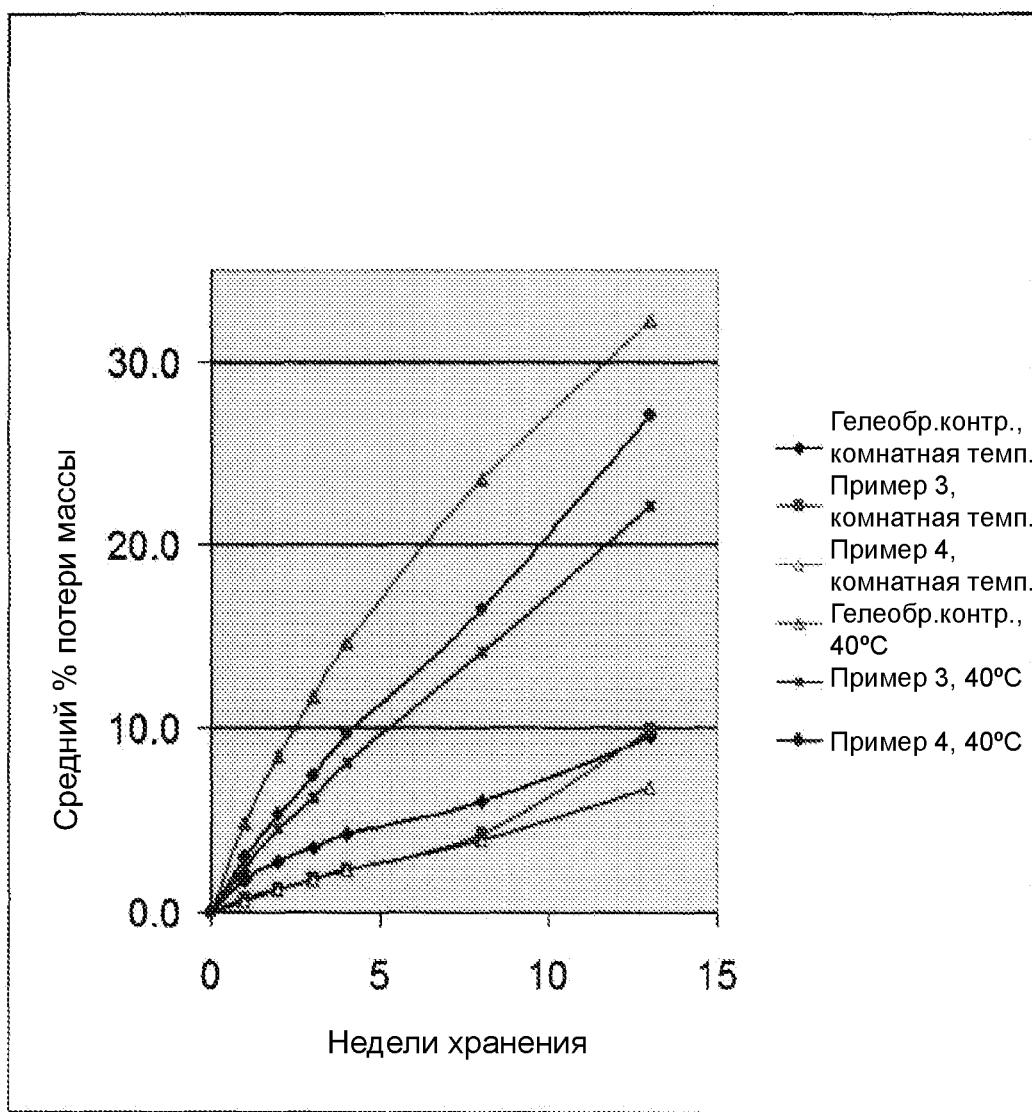
4. Гелеобразная композиция по п. 1, дополнительно содержащая анестетик.

5. Способ лечения кожного заболевания у субъекта, включающий нанесение на кожу композиции по п. 1, где данная композиция при контакте с кожей образует пленку, 30 достаточную для образования защитного барьера для салициловой кислоты в течение периода времени, необходимого для осуществления лечения повреждения.

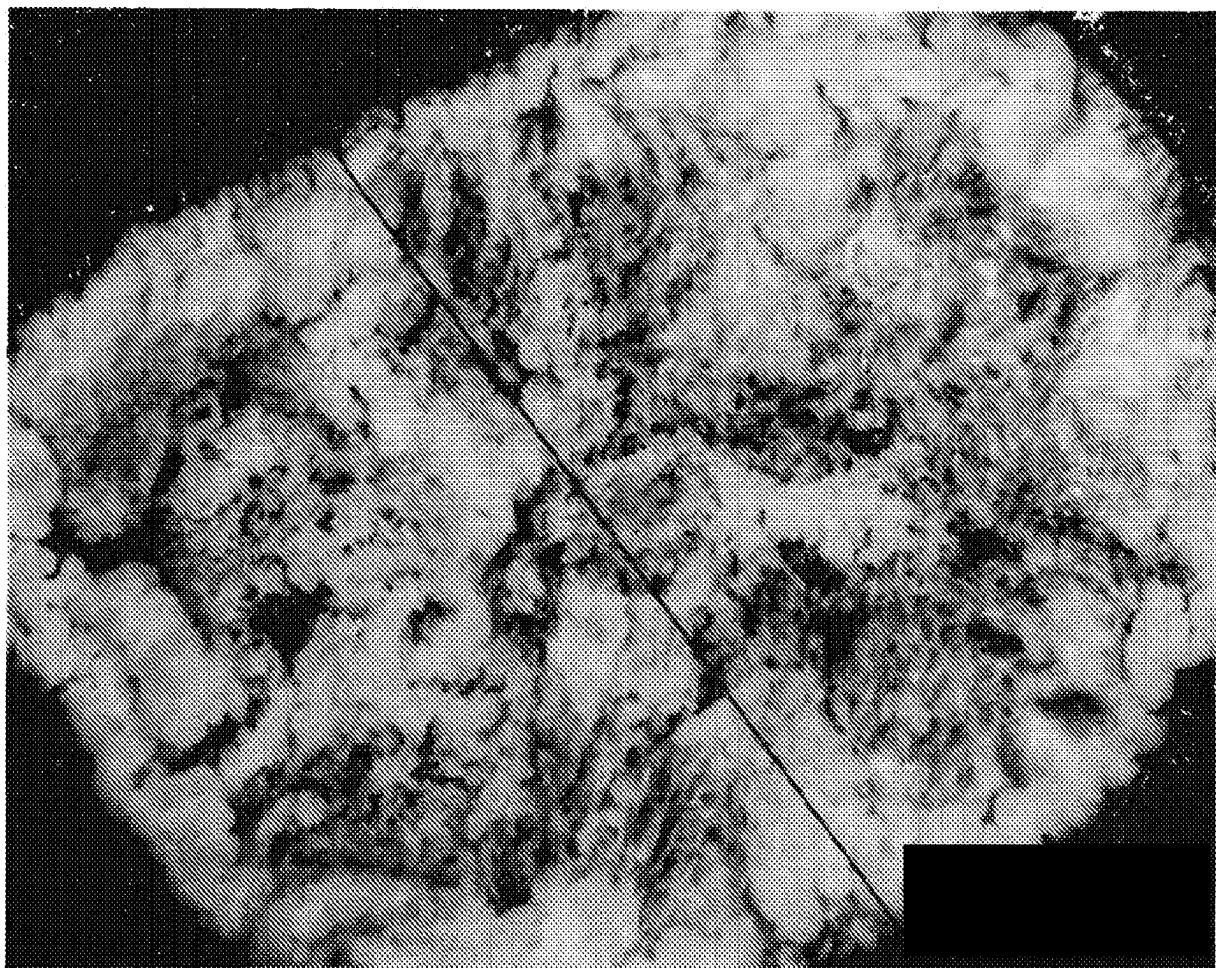
35

40

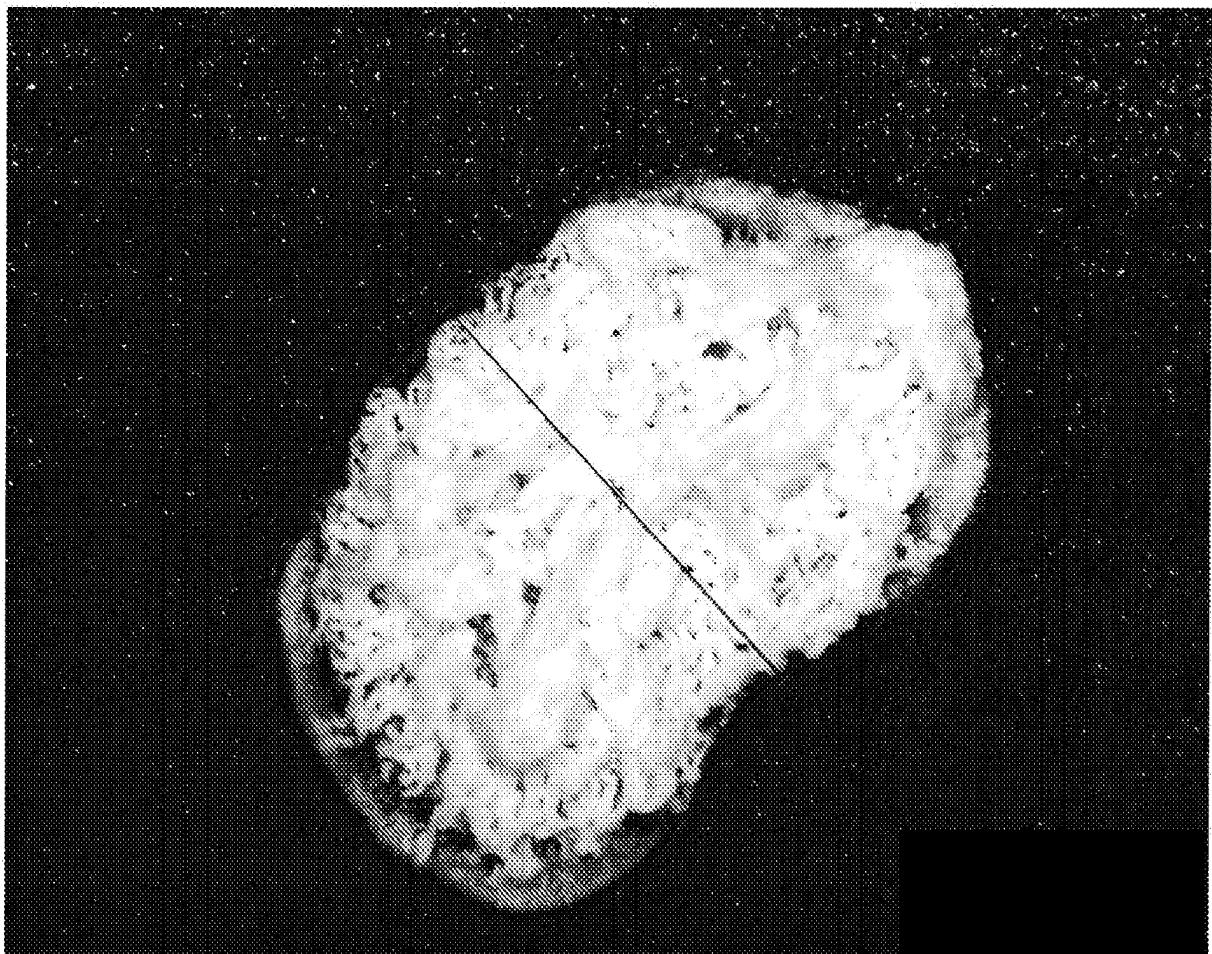
45



ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3



ФИГ.4