

*A61K 45/06* (2006.01)*A61K 31/573* (2006.01)*A61K 38/48* (2006.01)*A61K 9/06* (2006.01)*A61P 15/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2003119439/15, 13.12.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
13.12.2001(30) Конвенционный приоритет:  
28.12.2000 BR PI0006556-0

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2005

(45) Опубликовано: 20.07.2006 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2058780 C1, 27.04.1996.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
28.07.2003(86) Заявка РСТ:  
BR 01/00154 (13.12.2001)(87) Публикация РСТ:  
WO 02/053137 (11.07.2002)Адрес для переписки:  
101000, Москва, Центр, а/я 732, Агентство  
ТРИА РОБИТ, пат.пов. Г.М.Вашиной(72) Автор(ы):  
РОДРИГЕС ПАЛМА Паулу Сесар (BR)(73) Патентообладатель(и):  
АПСЕН ФАРМАСЕУТИКА С.А. (BR)**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФИМОЗА ПУТЕМ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДА**

(57) Реферат:

Композиция содержит один или более кортикостероидов и/или гормональных стероидов в пределах от 0,025 мас.% до 5 мас.% от общей массы композиции и гиалуронидазу в количестве от 25 UTR до 4000 UTR на 1 г композиции в среде подходящего носителя. Композиция может содержать негормональные противовоспалительные агенты. Композиция может быть выполнена в различных лекарственных формах, таких как гель, мазь, крем, аэрозоль, с

добавками, известными среднему специалисту соответствующего профиля. Предпочтительным кортикостероидом является бетаметазон. Предпочтительной лекарственной формой является мазь. При лечении фимоза с помощью местного применения кортикостероидов в сочетании с гиалуронидазой улучшение состояния достигается у 90% пациентов, после лечения их крайняя плоть легко оттягивается. 2 н. и 9 з.п. ф-лы, 3 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**A61K 45/06** (2006.01)**A61K 31/573** (2006.01)**A61K 38/48** (2006.01)**A61K 9/06** (2006.01)**A61P 15/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003119439/15, 13.12.2001**(24) Effective date for property rights: **13.12.2001**(30) Priority:  
**28.12.2000 BR PI0006556-0**(43) Application published: **27.02.2005**(45) Date of publication: **20.07.2006 Bull. 20**(85) Commencement of national phase: **28.07.2003**(86) PCT application:  
**BR 01/00154 (13.12.2001)**(87) PCT publication:  
**WO 02/053137 (11.07.2002)**Mail address:  
**101000, Moskva, Tsentr, a/ja 732, Agentstvo  
TRIA ROBIT, pat.pov. G.M.Vashinoj**(72) Inventor(s):  
**RODRIGES PALMA Paulu Sesar (BR)**(73) Proprietor(s):  
**APSEN FARMASEUTIKA S.A. (BR)**(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF PHIMOSIS BY TOPICAL USING CORTICOSTEROID**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention proposes a composition comprising one or more corticosteroids and/or hormonal steroids in the range from 0.025 to 5 wt.-% of the total composition mass and hyaluronidase in the amount from 25 to 4000 UTR per 1 g of the composition in the suitable carrier medium. The composition can comprise nonhormonal anti-inflammatory agents. The composition can be prepared in different medicinal formulations, such as gel, ointment,

cream, aerosol with additives known from a person skilled in the art of the corresponding field. Betamethasone is the preferable corticosteroid. Ointment is the preferable medicinal formulation. Treatment by using corticosteroids in combination with hyaluronidase provides the improvement of state in 90% of patients, and after their treatment their prepuce can be drawn off easily.

EFFECT: improved medicinal properties of composition, enhanced effectiveness of treatment.

11 cl, 6 ex

Настоящим изобретением предлагается фармацевтическая композиция для лечения фимоза путем местного применения кортикостероида и/или гормональных стероидов в сочетании с протеолитическим диффундирующим ферментом в присутствии или в отсутствии негормональных противовоспалительных агентов. Областью применения предлагаемого изобретения являются фармацевтическая промышленность, услуги по изготовлению лекарств по рецептам и услуги врачей.

Фимоз гораздо чаще предполагается, чем обнаруживается на самом деле. Чаще всего оказывается, что на самом деле это сращение крайней плоти с головкой полового члена, которое обычно через определенное время устраняется само. У новорожденного мальчика крайняя плоть, как правило, сращена с головкой полового члена и обнажение ее поэтому невозможно, но с течением времени, чаще всего в течение первых четырех лет жизни эта проблема решается естественным образом без постороннего вмешательства. По мере роста полового члена под крайней плотью накапливаются отмершие эпителиальные клетки, в результате чего крайняя плоть в конечном итоге отделяется от головки полового члена. Даже в странах, где не распространен обряд обрезания крайней плоти, необходимость во врачебном вмешательстве возникает нечасто. Обычно с наступлением полового созревания проблема решается сама собой.

Распространенность фимоза у подростков снизилась с 8% до 1% (см. статью Oster J. (Джэй. Остер) "Further Fate of Foreskin" ("Дальнейшая судьба крайней плоти"), опубликованную в Arch. Dis. Child., 1968 год, 43:200-3. Число случаев фимоза невелико: всего 0,4 на 1000 мальчиков в год.

В течение последних нескольких лет горячо дебатировалась тема обрезания крайней плоти. Эта процедура может быть эффективным средством борьбы с фимозом, но она может привести к кровотечению, стенозу мочеиспускательного канала и повреждению тканей, результатом чего, в свою очередь, может стать возникновение свища мочеиспускательного канала или необходимость ампутации головки полового члена. В 1981 году в США было подвергнуто обрезанию 80% мальчиков. В последующие десятилетия этот процент снизился.

Широко употребляемый термин "фимоз" не имеет достаточно четкого определения, в целом этим термином обозначают такое состояние, когда невозможно обнажение головки полового члена путем оттягивания крайней плоти. Согласно описанию Риквуд (Rikwood), истинный фимоз это такое состояние, когда присутствует беловатое склеротическое кольцо, препятствующее обнажению головки полового члена. Исследования, проведенные в Великобритании, показывают, что врачи пока не научились отличать сращение крайней плоти с головкой полового члена, что является нормальной стадией развития, от фимоза, что является патологией. Это указывает на то, что за фимоз принимается то, что является нормой. В результате проводится много ненужных операций по обрезанию крайней плоти.

Существующее состояние в области лечения фимоза описывается в статье Dewan P.A., Tiv H.C., Chieng B.S. (Пи.Эй. Деван, Эйч.Си. Тив и Би. Эс.Чиенг) "Phimosis: Is Circumcision Necessary" ("Фимоз - необходимо ли обрезание"), опубликованной в Journal of Paediatrics & Child Health, том 32(4), август 1996 года, страницы 284-289, в которой обсуждается эффективность некоторых видов лечения фимоза без хирургического вмешательства в виде обрезания крайней плоти.

В статье Golubivic Z., Milanovic D. and al. (Зэд. Голубович, Ди. Миланович и др.) "The Conservative Treatment of Phimosis in Boys" ("Консервативное лечение фимоза у мальчиков"), опубликованной в Британском журнале урологии (British Journal of Urology), том 78(5), ноябрь 1996 года, страницы 786-788, описано успешное лечение мальчиков в возрасте более трех лет, при котором производилось местное применение крема, содержащего 0,05% бетаметазона, по сравнению с пациентами, в отношении которых производилось местное применение только нейтрального крема (вазелина). В статье Pless T.K., Spjeldness N., Jorgensen T.M. (Ти. Кэй. Плесе, Эн. Спйелднесс, Ти. Эм. Йоргенсен) в журнале Ugeskrift for Laeger (Дания), том 161(47), страницы 6493-

6495, 1999 год, описано лечение того же типа, то есть местное применение крема с содержанием 0,05% бетаметазона.

Еще одна статья, в которой описано местное применение крема с содержанием 0,05% бетаметазона, для лечения фимоза у мальчиков - это статья Orsola A., Caffaratti J.,

- 5 Garat J.M. (Эй. Орсола, Джэй. Каффаратти, Джэй. Эм. Гарат) "Conservative Treatment of Phimosis in Children Using a Topic Steroid" ("Консервативное лечение фимоза у детей с помощью местного применения стероида"), опубликованная в Urology (Online), 56(2): 307-10, 01 августа 2000 года.

- Результаты лечения фимоза путем местного применения после гигиенической  
10 процедуры, крема, содержащего 0,06% бетаметазона, описаны также в статье Chu C.C., Chen K.C., Diao G.Y. (Си. Си. ЧУ, Кэй. Си. ЧЭНЬ, Джи. Уай. ДЯО) "Topical Steroid Treatment of Phimosis in Boys" ("Лечение фимоза у мальчиков путем местного применения стероида"), опубликованной в Журнале урологии (Journal of Urology), том 162 (3-1), сентябрь 1999 года, страницы 861-863. В статье Monsour M.A., Rabinovitch H.H., Dean  
15 G.E. (Эм. Эй. Монсур, Эйч. Эйч. Рабинович, Джи. И. Дин) "Medical Management of Phimosis in Children: Our Experience with Topical Steroids" ("Лечение фимоза у детей - Наш опыт местного применения стероидов"), опубликованной в Журнале урологии (Journal of Urology), том 162(3-11), сентябрь 1999 года, страницы 1162-1164, описывается успешное лечение мальчиков с симптомами фимоза путем местного  
20 применения крема, содержащего 0,05% бетаметазона.

- К числу лекарственных средств местного применения для лечения фимоза относятся несколько типов стероидов, например в виде кремов, содержащих бетаметазон в концентрации 0,5%, гидрокортизон в концентрациях 1% и 2% и бетаметазон в концентрации 0,05%, клобетазол в концентрации 0,05%, инъекции кортикостероида вместе с  
25 хорионическим гонадотропином человека, 0,05% бетаметазона, 0,1% строгена, 1% гидрокортизона и т.д.

- Согласно сообщению Райт (Wright) при лечении фимоза с помощью бетаметазонового крема было достигнуто значительное улучшение у 88 из 111 пациентов (см. статью Wright J.E., (Джэй. И. Райт) "The treatment of Childhood Phimosis with Topical Steroid"  
30 ("Лечение фимоза у детей путем местного применения стероида"), опубликованную в Журнале хирургии Австралии и Новой Зеландии (Aust. New Zeal. J. Surg.), 1994 год, том 64, страницы 327-330). Согласно сообщению Линдхаген (Lindhagen), при лечении фимоза с помощью клобетазола пропионата, сильного кортикостероида, было достигнуто успешное излечение у 70% пациентов, однако этот препарат требует очень осторожного обращения  
35 (см. статью Lindhagen T. (Т. Линдхаген) "Topical Clobetasol Propionate Compared with Placebo in the Treatment of Unretractable Foreskin" ("Местное применение клобетазола пропионата по сравнению с плацебо при лечении состояния неоттягивания крайней плоти"), опубликованную в Журнале европейской хирургии (Eur. J. Surg.), 1996 год, том 162, страницы 968-972). Согласно сообщению Кирикос и др. (Kirikos et al.) (см. статью  
40 Kirikos C.S., Beasley S.W. and Wood A.A. (Си. Эс.Кирикос, Эс.Даблью. Бизли и Эй. Эй. Вуд) "The Response of Phimosis to Local Steroid Application" ("Действие местного применения стероида на фимоз"), опубликованную в Pediatric Surgery, 1993 год, том 8, страницы 329-332) при применении 2%-ного гидрокортизона было достигнуто выздоровление у приблизительно 80% пациентов. Не поступало сообщений о каких-либо  
45 отрицательных действиях местного или системного характера (площадь всасывания кортикостероида в данном случае составляет всего 0,1% от площади тела). При этих исследованиях были задействованы группы пациентов, средний возраст которых составлял 6 лет (мальчики от 2 до 15 лет).

- Консервативное лечение является более дешевым, чем хирургическое. Применение  
50 бетаметазонового крема в течение четырех недель с гарантией успеха от 70% до 75% случаев обходится дешевле, чем обрезание крайней плоти (см. статью Van-Howe R.S. (Ар. Эс.Ван-Хой "Cost-Effective Treatment of Phimosis" ("Экономичное лечение фимоза"), опубликованную в Pediatrics, 1998 год, 102(4):E43).

В разрешенных государством исследованиях (см. статью Atilla K.K., Dündaroz R., Odabas Ö., Öztürk H., Akin R. and Göksey (К. К. Атилла, Р. Дюндароз, О. Одабас, Х. Озтюрк, Р. Акин и Гекчай) "A Nonsurgical Approach to the Treatment of Phimosis: Local Nonsteroidal Anti-Inflammatory Ointment Application" ("Нехирургический подход к

лечению фимоза - местное применение нестероидальной противовоспалительной мази"), опубликованную в Журнале урологии (J. Urology), 1997 год, том 158, страницы 196-197) вместо кортикостероида в качестве альтернативы для случаев, когда кортикостероиды противопоказаны, использовался нестероидальный противовоспалительный агент. Результатом было полное или частичное излечение 75% пациентов.

В отчетах по результатам недавних исследований описывается более консервативный подход к лечению фимоза, опирающийся на местное применение (в области фиброзного кольца) как стероидов, так и нестероидальных противовоспалительных агентов. Согласно этим отчетам, удовлетворительные результаты достигались в 67%-95% случаев, при этом не отмечено каких-либо вредных эффектов (см. статью Marzaro M., Carmignola G., Zoppellaro F., Schiavon G., Ferro M., Fusaro F., Bastian F., Perrino G. (М Марцаро, Дж. Карминьола, Ф. Дзоппелларо, Дж. Скьявон, М. Ферро, Ф. Фузаро, Ф. Бастазин, Дж. Перрино) "Fimosi: quando and patologia di interesse chirurgico?", опубликованную в Minerva Pediatr, 1997 год, том 49(6), страницы 245-248).

В статье Lamprokopoulou E.A. (Э.А. Лампрокопулос) "Use of betamethasone and hyaluronidase injections in the treatment of Peyronie's disease" ("Применение инъекций бетаметазона и гиалуронидазы при лечении фибропластической индукции полового члена"), опубликованной в Скандинавском журнале урологии и нефрологии (Scandinavian Journal of Urology and Nephrology), том 34, №6, 2000 год, страницы 355-360, XP 008011731, рассказывается о лечении путем инъекций, требующем помощи третьего лица, пациентов, страдающих помимо основного заболевания фимозом различной природы. Хотя и фибропластическая индукция полового члена, называемая также болезнью Пейрони, и фимоз относятся к половому члену, их нельзя считать сходными заболеваниями, так как они поражают межклеточные структуры различного типа. Фимоз обычно проявляется в невозможности или затрудненности обнажения головки полового члена из-за сужения крайней плоти, в то время как фибропластическая индукция полового члена характеризуется фиброзом мембраны белочной оболочки, захватывающим пещеристое тело полового члена.

Фимоз обычно лечится путем обрезания крайней плоти (кожного образования, закрывающего головку полового члена), которая удаляется в основном хирургическим путем. Антисептическое лечение фимоза предполагает местное применение кортикостероидов, в частности согласно предлагаемому изобретению кортикостероидов в сочетании с гиалуронидазой.

Лечение фибропластической индукции полового члена обычно состоит в хирургическом удалении фиброзной омолодености. Но имеются сообщения о медикаментозном лечении этой болезни путем инъекций в область межклеточного фиброзного вещества лекарственных средств, таких как верапамил, коллагеназа, кортикостероиды, или же комбинация этих средств, например, с гиалуронидазой, как это описано в упоминавшейся выше статье Е.А.Лампракопулос (лечение с помощью инъекций). Следует заметить, что фибропластическая индукция полового члена чаще бывает в зрелом возрасте.

Целью предлагаемого изобретения является разработка лекарственного средства, обладающего свойствами лечения фимоза, при этом должна быть обеспечена возможность легкого применения такого лекарственного средства самим пациентом, чтобы избежать таким образом необходимости посторонней помощи, и, принимая во внимание, что большинство пациентов это молодые люди или дети (фимоз чаще всего проявляется в детском или подростковом возрасте), чтобы применение лекарственного средства не причиняло боли, что было бы нежелательно при длительном применении, и успех лечения, следовательно, был бы достижим с большим трудом, кроме того, что не менее важно, такое лечение намного более удобно по сравнению с хирургическим вмешательством в

виде обрезания крайней плоти.

Медикаментозное лечение фимоза отличается от медикаментозного лечения фибропластической индурации полового члена, так как при лечении фимоза местное применение лекарственного средства состоит в воздействии на кожу, в то время как при

лечении фибропластической индурации полового члена применяются инъекции.

Ни в одной из вышеупомянутых статей не говорится о местном применении стероидов в сочетании с диффундирующими агентами - для повышения эффективности лечения.

В целях избежания, когда это возможно, болезненной операции обрезания крайней плоти и тем самым, связанных с нею кровотечений (от 4% до 6% случаев), язвы и стеноза мочеиспускательного канала (11% случаев), инфекции (от 4% до 6% случаев), свища мочеиспускательного канала, а также ошибочного удаления не того количества кожи, которое требовалось, что может стать причиной нового фимоза, заявителем был разработан новый способ лечения, предполагающий местное применение кортикостероида в сочетании с диффундирующим ферментом, и это лечение оказалось эффективным. Было

установлено, что при лечении фимоза имеет место синергизм действия протеолитических ферментов и кортикостероидов, и достигаются более перспективные результаты, чем в случае применения стероидов или кортикостероидов в отсутствие таких ферментов, к таким результатам относится, в частности, исчезновение симптомов фимоза за более короткие периоды времени.

Целью предлагаемого изобретения является создание новой фармацевтической композиции для местного применения для лечения фимоза, способствующей отделению крайней плоти от головки полового члена путем влияния на процесс деполимеризации гиалуроновой кислоты в соединительной ткани между крайней плотью и головкой полового члена с обеспечением излечения за короткое время, с минимальными побочными

эффектами, эффективно и недорого путем использования кортикостероидов, в сочетании с гормональными стероидами или без них, или в сочетании с нестероидными противовоспалительными агентами и протеолитическими диффундирующими ферментами.

При применении фармацевтической композиции по предлагаемому изобретению обеспечивается излечение фимоза у 90% пациентов в возрасте от 1 года до 30 лет. Следовательно, пациент, который в большинстве случаев является ребенком, не подвергнется хирургическому травмированию и связанному с ним риску. Кожа крайней плоти остается целой, благодаря чему удается избежать сенсорного и психологического дискомфорта.

Это новое лечение фимоза путем местного применения лекарственного средства, в качестве которого используется фармацевтическая композиция для местного применения, в которой использованы кортикостероиды и/или гормональные стероиды в сочетании с протеолитическими диффундирующими ферментами, в присутствии или в отсутствие негормональных противовоспалительных агентов, способствует отделению крайней плоти от головки полового члена путем влияния на процесс деполимеризации гиалуроновой кислоты в соединительной ткани между крайней плотью и головкой полового члена с обеспечением таким образом нетривиальных результатов.

При применении фармацевтической композиции по предлагаемому изобретению обеспечивается излечение фимоза у 90% пациентов в возрасте от 1 года до 30 лет. Следовательно, эти пациенты, большинство из которых дети, не подвергаются хирургическому травмированию и связанному с ним риску. Кожа крайней плоти остается целой, благодаря чему удается избежать сенсорного и психологического дискомфорта.

Целью предлагаемого изобретения является создание фармацевтической композиции, пригодной для лечения фимоза как у детей, так и у взрослых с помощью местного применения кортикостероида в сочетании с диффундирующим ферментом без необходимости обрезания крайней плоти (хирургическое лечение) с лучшими, чем при местном применении стероидных или нестероидных противовоспалительных агентов, результатами (90%).

Сочетание кортикостероида с диффундирующими протеолитическими ферментами

способствует отделению крайней плоти от головки полового члена путем влияния на процесс деполимеризации гиалуроновой кислоты в соединительной ткани между крайней плотью и головкой полового члена с обеспечением таким образом эффекта местной анестезии и лизиса спайки между крайней плотью и головкой полового члена с

5 обеспечением лучших результатов, чем при применении известных средств лечения фимоза.

Наконец, было установлено, что сочетание местного применения кортикостероида с диффундирующими протеолитическими ферментами более эффективно, чем все существующие способы медикаментозного лечения фимоза, и является новаторской

10 терапией как взрослых пациентов, так и детей.  
Заявителем разработана фармацевтическая композиция для лечения фимоза с помощью местного применения одного или более кортикостероидов, содержание которых в составе фармацевтической композиции составляет от 0,025% до 5% от общей массы фармацевтической композиции, в сочетании с негормональными противовоспалительными

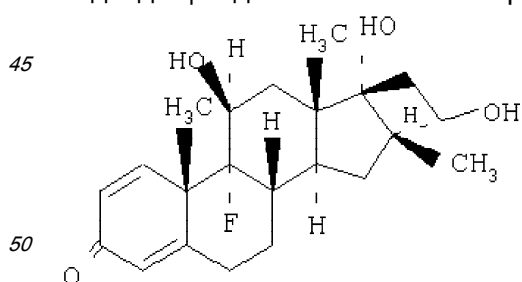
15 агентами или без них, и одного или более протеолитических диффундирующих ферментов в количестве приблизительно от 25 UTR на грамм до 4000 UTR на грамм в среде подходящего носителя, в различных лекарственных формах, с добавками, известными среднему специалисту соответствующего профиля.  
Пригодные для использования в составе фармацевтической композиции по

20 предлагаемому изобретению кортикостероиды могут быть выбраны, например, из следующего неисчерпывающего перечня: бетаметазон, гидрокортизон, кортизон, ацетат, бутепрат, бутират или валерат гидрокортизона, клобетазол или пропионат клобетазола, пропионат, дипропионат, валерат, фосфат, ацетат или другие сложные эфиры бетаметазона, дипропионат алкометазона, деоксиметазон, пивалат клокортолона, диацетат

25 дифлоразона, ацетонид или флуандренолид флуоцинолона, ацетат метилпреднизолона, фуруат мометазона, диацетат, амцинонид или флуоцинонид дифлоразона, пропионат или дезонид галобетазола, ацетонид триамцинолона и смеси этих веществ.  
В предпочтительном варианте осуществления предлагаемого изобретения содержание одного или более кортикостероидов из семейства бетаметазона, таких как, например, 2-

30 фенил-1,2-бензисоселеназол-3(2H)-он и его производные, в составе фармацевтической композиции по предлагаемому изобретению составляет приблизительно от 0,5% до 3% от общей массы фармацевтической композиции.

Бетаметазон представляет собой синтетический фторированный кортикостероид, имеющий вид кристаллического порошка белого или почти белого цвета, нерастворимый в



Формула 1

В альтернативном варианте осуществления предлагаемого изобретения гормональный стероид может быть использован в сочетании с одним или более негормональных противовоспалительных агентов, которые могут быть выбраны, например, из следующего неисчерпывающего перечня: диклофенак, ибупрофен, напроксен, фенпрофен, толметин, сулиндак, меклофенамат, кетопрофен, пироксикам, флурбипрофен, оксапрозин.

Предлагаемым изобретением предполагается использование в сочетании с вышеуказанными компонентами одного или более протеолитических диффундирующих ферментов, например гиалуронидазы, в количестве приблизительно от 25 UTR на грамм до 4000 UTR на грамм, в предпочтительном варианте осуществления предлагаемого изобретения - приблизительно в количестве от 75 UTR на грамм до 2000 UTR на грамм.

Коммерчески доступная гиалуронидаза готовится из бычьих или бараньих яиц, или же с помощью биотехнологического процесса, и выпускается на рынок в виде стерильного или нестерильного йофила (yophil).

Под действием гиалуронидазы происходит деполимеризация гиалуроновой кислоты в составе интерстициальной ткани, в частности кожи и синовиальной жидкости. Молекула гиалуроновой кислоты состоит из цепи глюкурон-N-ацетилгликозаминных блоков, полимеризованных с помощью стабильных гликозидных связей, которые расщепляются под действием гиалуронидазы. Следствием этого является уменьшение вязкости, что способствует диффузии веществ сквозь ткани.

Для ускорения всасывания и уменьшения местного растяжения тканей гиалуронидаза может быть добавлена к парентеральному раствору, например слюны, глюкозы, лактата или плазмы. Всасывание в области травматического отека или в области, находящейся в состоянии после хирургической операции, или же в области гематомы может быть ускорено путем инфильтрации гиалуронидазы и использования гарроты (garrote). Аналогично может быть уменьшено воспаление, вызванное случайным пролитием раздражающих растворов.

Заявителем разработаны преимущественно лекарственные формы местного применения фармацевтической композиции по предлагаемому изобретению. Следует заметить, что гиалуронидаза быстро теряет свое действие в водных средах, и это явилось причиной того, почему фармацевтическая композиция по предлагаемому изобретению была разработана преимущественно в виде масляной помады, не содержащей воды.

Разработка фармацевтической композиции не является очевидным процессом. Профессионал в данной отрасли, которому известно лекарственное средство, например, в форме для инъекций, содержащее определенное количество активного компонента, не сможет вывести фармацевтическую композицию, которая эффективно и с хорошей биологической доступностью могла бы быть применена в какой-либо лекарственной форме для перорального приема, или же в форме помады, крема и т.д.

Однако не может быть также исключена возможность разработки фармацевтической композиции, которая предназначена для приготовления лекарственного средства для немедленного применения, например, когда лиофилизированная форма фармацевтической композиции по предлагаемому изобретению непосредственно перед применением подвергается разбавлению водным носителем.

Еще одним, помимо стабильности фермента, преимуществом фармацевтической композиции по предлагаемому изобретению, которое проявляется в случае ее применения в такой лекарственной форме, как масляная помада, является то, что после применения она остается в контакте с межклеточными структурами крайней плоти в течение более длительного периода времени, так как она не может быть легко смыта мочой, потом или водой во время купания.

Одним из предпочтительных вариантов осуществления предлагаемого изобретения является фармацевтическая композиция для лечения фимоза путем местного применения, активными компонентами которой являются кортикостероиды (один или более) семейства бетаметазона, содержание которых находится в пределах приблизительно от 0,025% до 5% от общей массы фармацевтической композиции, и протеолитические диффундирующие

ферменты (один или более) семейства гиалуронидазы в количестве приблизительно от 25 UTR на грамм до 4000 UTR на грамм в среде подходящего носителя, в различных лекарственных формах, с добавками, известными среднему специалисту соответствующего профиля.

- 5 В одном из более конкретных вариантов фармацевтическая композиция по предлагаемому изобретению осуществлена в лекарственной форме мази для лечения фимоза путем местного применения, активными компонентами которой являются кортикостероиды (один или более) семейства бетаметазона, содержание которых находится в пределах приблизительно от 0,025% до 5% от общей массы
- 10 фармацевтической композиции, и протеолитические диффундирующие ферменты (один или более) семейства гиалуронидазы в количестве приблизительно от 25 UTR на грамм до 4000 UTR на грамм в среде подходящего носителя, в различных лекарственных формах, с добавками, известными среднему специалисту соответствующего профиля.

- 15 Фармацевтическая композиция по предлагаемому изобретению может быть осуществлена также в таких лекарственных формах, как гель, мазь, крем, аэрозоль, или же в любой другой лекарственной форме, пригодной для местного применения.

Ниже рассматривается несколько примеров осуществления фармацевтической композиции по предлагаемому изобретению.

#### Пример 1

- 20 В отношении 100 (ста) пациентов мужского пола с диагностированным фимозом были проведены перспективные исследования. Пациенты были разбиты на две группы: 39 (тридцать девять) пациентов были в возрасте от 1 года до 5 лет (средний возраст этой группы составлял 3,25 года) - это была группа №1, а остальные 61 пациент были в
- 25 возрасте от 6 лет до 30 лет (средний возраст этой группы составлял 12,49 года) - это была группа №2. Ни один пациент ранее не подвергался местному или хирургическому лечению, ни у одного пациента не наблюдался местный воспалительный процесс. Лечение всех пациентов состояло в местном применении фармацевтической композиции, приготовленной в форме мази, с содержанием 0,2% бетаметазона и 150 UTR гиалуронидазы. Пациентам прописывалось применение мази один или два раза в день до
- 30 излечения, но не дольше 12 недель.

Применение мази осуществлялось самим пациентом или родителями ребенка, мазь наносилась на фиброзное кольцо, после чего крайняя плоть подвергалась осторожному оттягиванию. Осторожность необходима для недопущения причинения пациенту боли или кровотечения.

- 35 Было установлено, что лечение, проведенное в течение вышеуказанного периода, является эффективным и приводит к полному излечению фимоза.

Пациенты опрашивались на предмет наличия симптомов местного раздражения, расстройства мочеиспускания или кровотечения во время лечения.

- 40 Для анализа и выявления возможной зависимости эффективности медикаментозного лечения от возраста пациента и продолжительности периода лечения, необходимого для достижения улучшения клинического состояния, результаты, полученные по вышеуказанным двум группам, на которые были разбиты пациенты, были подвергнуты сравнению. Для статистической обработки результатов был применен Т-критерий Стьюдента (Student's T-Test) для сравнения средних значений, при этом был принят 5%-
- 45 ный уровень значимости.

#### Результаты

- У 90% (девятидесяти процентов) пациентов, прошедших клиническое лечение, было отмечено излечение от фимоза, при этом у 32% пациентов стало возможным значительное оттягивание крайней плоти без боли или кровотечения, а у 58% пациентов наблюдалось
- 50 полное исчезновение симптомов фимоза.

Симптомы местного раздражения, такие как гиперемия и чувство местного жжения, имели место у 5% пациентов, но эти симптомы полностью исчезли после перерыва в лечении. Через несколько дней перерыва, когда мазь не применялась, эти пациенты

возобновили лечение, которое дало удовлетворительные результаты. 5% (пять процентов) Пациентов нуждались в повторном лечении, которое дало удовлетворительные результаты.

Среднее время использования фармацевтической композиции по предлагаемому изобретению составило 38 дней для группы пациентов в возрасте от 1 года до 5 лет (группа №1) и 42 дня для группы пациентов в возрасте от 6 лет до 30 лет (группа №2).

В результате статистического анализа не было выявлено значимых различий между этими двумя группами пациентов в отношении клинической реакции или продолжительности применения фармацевтической композиции, статистические результаты для двух возрастных групп оказались сходными ( $p > 0,05$ ).

#### Пример 2

Была приготовлена фармацевтическая композиция для местного применения в форме крема, который содержал следующие компоненты:

Бетаметазон - 0,2% от общей массы фармацевтической композиции;

Гиалуронидаза - 150 UTR;

Мазь - 1 г.

Процедура применения полученной фармацевтической композиции была подобна той, которая была описана в предыдущем примере, лечению подверглось следующие три пациента с диагностированным фимозом.

#### Пациент №1

Пациенту 18 месяцев от роду, диагностирован фимоз, до этого подвергался лечению с помощью 0,05%-ной гидрокортизоновой мази, но безрезультатно. Лечение было начато с местного применения вышеуказанного крема дважды в день в течение четырех недель, в результате чего было достигнуто полное исчезновение симптомов фимоза.

#### Пациент №2

Возраст пациента - 16 лет, юноша, достигший половой зрелости, установлено наличие фимоза. То же самое лечение проводилось в течение 8 недель, при этом все признаки излечения проявились уже на шестой неделе лечения. Это является свидетельством применимости фармацевтической композиции и для пациентов более старших возрастов.

#### Пациент №3

Возраст пациента - 7 лет, рецидив фимоза после лечения путем массажа, способствующего обнажению головки полового члена согласно инструкции врача-педиатра. Было решено, что для лечения вторичного фимоза потребуется 12 недель. Эффект излечения был достигнут через 10 недель применения крема.

| Таблица 1 |            |                                          |                                                      |             |
|-----------|------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------|
| Пациент № | Возраст    | Активные компоненты крема                | Продолжительность применения                         | Излечение   |
| 1         | 18 месяцев | Бетаметазон 0,2% и гиалуронидаза 150 UTR | Два раза в день в течение 4 недель                   | Полное      |
| 2         | 16 лет     | Бетаметазон 0,2% и гиалуронидаза 150 UTR | Два раза в день в течение 8 недель                   | Надлежащее  |
| 3         | 7 лет      | Бетаметазон 0,2% и гиалуронидаза 150 UTR | Вторичный фимоз, два раза в день в течение 10 недель | Эффективное |

Это примеры различных клинических ситуаций, в которых достигнуты хорошие клинические результаты благодаря применению вышеуказанного крема, при этом было обеспечено недопущение хирургического травмирования, и удалось избежать дополнительных расходов.

#### Пример 3

Фармацевтическая композиция по предлагаемому изобретению была приготовлена с использованием следующих компонентов:

Бычья гиалуронидаза 150 UTR;  
 Валерат бетаметазона 2,5 мг;  
 Парабенотетил 1,3 мг;  
 Минеральное масло 42,9 мг;  
 PEG 400 31,2 мг;  
 Твердый вазелин q.s.p. 1 г.

Примечание: PEG 400 - полиэтиленгликоль с молекулярной массой 400.

Примеры 4, 5 и 6

В приводимой ниже таблице показаны три примера осуществления фармацевтической композиции по предлагаемому изобретению.

| Таблица2             |          |           |          |
|----------------------|----------|-----------|----------|
| Компоненты           | Пример 4 | Пример 5  | Пример 6 |
| Гиалуронидаза        | 300 UTR  | 1 200 UTR | 100 UTR  |
| Валерат бетаметазона | 2,5мг    | 2,5мг     | 2,5 мг   |
| Карбовакс 4000       | 16,5 мг  | 82,5 мг   | 0        |
| Нипигам              | 1 мг     | 1 мг      | 1 мг     |

| Таблица3              |            |            |            |
|-----------------------|------------|------------|------------|
| Минеральное масло     | 46,5 мг    | 0          | 162,5 мг   |
| Спирт 96°С            | 0,007 мл   | 0,007 мл   | 0,007 мл   |
| Карбовакс 400         | 0          | 0          | 62,5 мг    |
| Карбовакс 1.500       | 0          | 137,5мг    | 0          |
| Деионизированная вода | 0          | 0,0016 мл  | 0          |
| Твердый вазелин       | q.s.p. 1 г | 0          | q.s.p. 1 г |
| Карбовакс 400         | 0          | q.s.p. 1 г | 0          |

### Формула изобретения

1. Применение фармацевтической композиции, содержащей кортикостероид, для приготовления медикамента для лечения фимоза с помощью местного применения, характеризующееся тем, что композиция содержит один или более кортикостероидов и/или гормональных стероидов в пределах приблизительно от 0,025 до 5% от общей массы фармацевтической композиции в сочетании с негормональными противовоспалительными агентами или без них и гиалуронидазу в количестве приблизительно от 25 до 4000 UTR на 1 г фармацевтической композиции в среде подходящего носителя в различных лекарственных формах с добавками, известными среднему специалисту соответствующего профиля.

2. Применение по п.1, характеризующееся тем, что в составе фармацевтической композиции содержание кортикостероидов находится в пределах приблизительно от 0,05 до 3% от общей массы фармацевтической композиции, состоящей из одного или более кортикостероидов.

3. Применение по п.1, характеризующееся тем, что используемые в составе фармацевтической композиции кортикостероиды выбраны из следующего перечня: бетаметазон, гидрокортизон, кортизон, ацетат, бутепрат, бутират или валерат гидрокортизона, клобетазол или пропионат клобетазола, пропионат, дипропионат, валерат, фосфат, ацетат или другие сложные эфиры бетаметазона, дипропионат алклометазона, деоксиметазон, пивалат клокортолона, диацетат дифлоразона, ацетонид или флурандренолид флуоцинолона, ацетат метилпреднизолона, фуруат мометазона, диацетат, амцинонид или флуоцинонид дифлоразона, пропионат или дезонид галобетазола, ацетонид триамцинолона и смеси этих веществ.

4. Применение по п.1, характеризующееся тем, что содержание в фармацевтической композиции гиалуронидазы находится в пределах приблизительно от 75 до 2000 UTR на 1 г фармацевтической композиции.

5. Применение по п.1, характеризующееся тем, что кортикостероид, использованный в составе фармацевтической композиции, выбран из кортикостероидов семейства бетаметазона и их производных.

6. Применение по п.5, характеризующееся тем, что кортикостероид, использованный в составе фармацевтической композиции, - это 2-фенил-1,2-бензизо-селеназол-3(2H)-он преимущественно в форме сложных эфиров таких кислот, как валериановая (валерат бетаметазона), пропионовая (пропионат бетаметазона), дипропионовая (дипропионат бетаметазона), фосфорная (фосфат бетаметазона) или уксусная (ацетат бетаметазона).

7. Применение по п.1, характеризующееся тем, что в составе фармацевтической композиции использованы противовоспалительные агенты, предпочтительно выбранные из

следующего перечня: диклофенак, ибупрофен, напроксен, фенопрофен, толметин, сулиндак, меклофенамат, кетопрофен, пироксикам, флурбипрофен, оксапрозин, при этом предпочтительно использование диклофенака.

5 8. Применение по п.1, характеризующееся тем, что в составе фармацевтической композиции в качестве противовоспалительного агента использован диклофенак.

9. Применение по п.1, характеризующееся тем, что в составе фармацевтической композиции в сочетании с кортикостероидами использованы гормональные стероиды, такие, как тестостерон.

10 10. Применение по п.1, характеризующееся тем, что фармацевтическая композиция выполнена в таких лекарственных формах, как гель, мазь, крем, аэрозоль, или же в любой другой лекарственной форме, пригодной для местного применения.

11. Мазь для лечения фимоза, в составе которой использованы кортикостероиды местного применения, характеризующаяся тем, что она содержит бетаметазон в пределах приблизительно от 0,025 до 5% по отношению к общей массе фармацевтической  
15 композиции в качестве кортикостероида с протеолитическим диффундирующим ферментом гиалуронидазой в количестве приблизительно от 25 до 4000 UTR на 1 г фармацевтической композиции в среде подходящего носителя с добавками, известными среднему специалисту соответствующего профиля.

20

25

30

35

40

45

50