

RU 2600815 C2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU⁽¹¹⁾ 2 600 815⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)
A61K 35/644 (2015.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012125193/15, 10.12.2010 (24) Дата начала отсчета срока действия патента: 10.12.2010 Приоритет(ы): (30) Конвенционный приоритет: 11.12.2009 BE 2009/0780 (43) Дата публикации заявки: 20.01.2014 Бюл. № 2 (45) Опубликовано: 27.10.2016 Бюл. № 30 (56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 6027716 22.02.2000. US 2008/0206371 A1 28.08.2008. US 2009/0297589 A1 03.12.2009. US 2004/0097587 A1 20.05.2004. US 5958420 A 28.09.1999. US 5780445 A 14.07.1998. КРАСНИЮК И. И. "Фармацевтическая технология: технология лекарственных форм", 2004, стр.187. FRITZ EBNER "Topical use of dexpanthenol in skin disorders", Americal Journal of Clinical dermatology, 2002, 3(6), стр.427-433. (85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.07.2012 (86) Заявка РСТ: EP 2010/069412 (10.12.2010) (87) Публикация заявки РСТ: WO 2011/070168 (16.06.2011)	<p>(72) Автор(ы): ДЕБЕТЕНКУР Жан-Жак (GB)</p> <p>(73) Патентообладатель(и): 45 Сек. ЭлЭлСи (US)</p>
---	---

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ОЖОГОВ КОЖИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической композиции в форме эмульсии вода в масле для лечения предожоговых состояний или ожогов кожи. Указанная композиция содержит по меньшей мере 60% воды, от 4% до 15% цетеарилоктanoата, от 2% до 5% пчелиного воска, от 0,1% до 5% декспантенола, от 2% до 5% полидиметилсилоксана, по весу относительно общего веса композиции, а также растительное масло и другие фармацевтически приемлемые

наполнители. Также изобретение относится к применению указанной композиции и способам лечения предожоговых состояний или ожогов кожи, а также интенсивности боли, вызванной тепловым ударом, предполагающим нанесение указанной композиции на кожу. Изобретение обеспечивает значительное сокращение времени полного заживления ожога кожи или участка кожи с предожоговым состоянием. 4 н. и 9 з.п. ф-лы, 1 ил., 1 табл., 2 пр.



(51) Int. Cl.
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)
A61K 35/644 (2015.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012125193/15, 10.12.2010

(24) Effective date for property rights:
10.12.2010

Priority:

(30) Convention priority:
11.12.2009 BE 2009/0780

(43) Application published: 20.01.2014 Bull. № 2

(45) Date of publication: 27.10.2016 Bull. № 30

(85) Commencement of national phase: 11.07.2012

(86) PCT application:
EP 2010/069412 (10.12.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/070168 (16.06.2011)

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

(72) Inventor(s):
DEBETENKUR ZHan-ZHak (GB)

(73) Proprietor(s):
45 Sek. ElElSi (US)

R U 2 6 0 0 8 1 5 C 2

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF SKIN BURNS

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to a pharmaceutical composition in the form of water-in-oil emulsion for treating pre-burning conditions or skin burns. Said composition contains at least 60 % of water, from 4 % to 15 % of cetearylcoanoate, from 2 % to 5 % of beeswax, from 0.1 % to 5 % of dexamphenol, from 2 % to 5 % of polydimethylsiloxane by weight relative to the total composition weight, as well as vegetable oil and other pharmaceutically acceptable excipients.

Invention also relates to the use of the said composition and methods of treating pre-burning conditions or skin burns, as well as intensity of pain caused by thermal shock involving application of the said composition onto the skin.

EFFECT: invention provides considerable reduction of time of complete healing a skin burn or a skin section with pre-burning condition.

13 cl, 1 dwg, 1 tbl, 2 ex

R U

Область техники

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических композиций, которые находят применение для обработки кожных повреждений и сморщиваний, вызванных термическим ожогом, и также к их применению и связанным способам терапевтического 5 лечения.

Уровень техники

Кожный ожог, кроме случая химического ожога, можно определить как термическое воздействие на кожу. Кожный ожог может привести к частичному или полному разрушению кожи, мягких тканей, ушей и глаз, волос на голове и теле, ногтей и даже 10 костей. Большинство ожогов поражают только кожу, а именно: эпидермис и дерму. При оценке серьезности ожога учитывают некоторые факторы, а именно: площадь пораженной поверхности, глубина, локализация и также причина ожога.

Кожные ожоги обычно классифицируют в соответствии со степенью их тяжести.

Ожог первой степени, как правило, ограничивается эритемой и поражает только 15 поверхностные слои эпидермиса. Ожог второй степени "А" поражает эпидермис, а также часть дермы. Эти ожоги проявляются по появлению эритемы, а также фликтены на их поверхности. Этот тип ожога может быть ответственен за более или менее острую боль в зависимости от степени поражения нервов. Разрыв кровеносных капилляров может быть уже связан с этим. Глубокий ожог второй степени "В" может 20 распространяться вне дермы и достигать подкожных мягких тканей. Ожог третьей степени вызывает полное разрушение или витрификацию эпидермиса и дермы. Этот тип ожога часто повреждает подкожные ткани, такие как сосудистая ткань, мышцы и нервы. Для того чтобы лечить этот тип ожога, общепринятой практикой является 25 проведение трансплантации кожи, поскольку заживление эпидермиса не является теоретически возможным. Ожог четвертой степени поражает мышцы и может даже распространяться на кости. В этом случае внешний вид кожи, как говорят, является "обугленным", и рекомендуемым лечением может быть ампутация. В этом случае прогноз выживания пациента после предполагают в зависимости от возраста пациента и площади пораженной поверхности.

30 Ожоги могут быть вызваны различными причинами, такими как:

- контакт с твердым, жидким или газообразным источником тепла (термический ожог),
- излучение от источника тепла (термический ожог),
- определенные медицинские процедуры, такие как радиотерапия,
- 35 - контакт с холодом (отморожение),
- поражение электрическим током (электрический ожог),
- контакт с химическим продуктом (химический ожог),
- трение (ожог от трения, который, как правило, подобен термическому ожогу).

Согласно Всемирной организации здравоохранения, ожоги ответственны за более

40 чем 300000 смертей ежегодно по всему миру (кроме случаев войны). Во Франции в 2005 году Direction Generale de l'Offre de Soins (DGOS) [Главное управление организации медицинской помощи] зарегистрировало более чем 400000 случаев ожогов, требовавших медицинской помощи, 70% которых, как оказалось, были связаны с бытовыми несчастными случаями. Ожоги, требующие лечения с уходом, могут затрагивать 10% 45 населения. Следовательно, существует реальная необходимость для предложения фармацевтической композиции для обработки ожогов кожи.

Фармацевтические композиции, предназначенные для обработки ожогов уже являются известными. Например, документ NL 9101053 описывает эмульсию масла в воде,

образующую непрерывную пленку, которая практически нерастворима и непроницаема. Эта эмульсия масла в воде также содержит цетеарилстеарат и применяется для лечения чувствительной кожи и заживающих ожогов.

Тем не менее, в целом, замечено, что время для полного заживления ожога кожи

5 первой степени или второй степени может составлять до двух недель.

Следовательно, становится необходимым предложить альтернативные фармацевтические композиции и также способы терапевтического лечения для обработки ожогов кожи.

Общее описание настоящего изобретения

10 Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере 4% по весу относительно общего веса композиции активного ингредиента, выбранного из цетеарилоктаноата и/или гексановой кислоты, в комбинации с пчелиным воском и, необязательно, одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

15 Исследование, выполненное в контексте настоящего изобретения, дало возможность продемонстрировать, что во время процесса образования ожога можно идентифицировать некоторые стадии:

- 1) контакт с причиной ожога (также называемый тепловым воздействием),
- 2) начало деформации (или модификации) эпидермиса, а после - дермы, подкожных

20 мягких тканей и, возможно, сосудистой ткани или даже органов; эта деформация может быть подобна стягиванию или сморщиванию ткани,

- 3) продолжающееся излучение тепла и продолжающаяся деформация различных местных или близлежащих тканей параллельно с испарением воды, содержащейся в тканях,

25 - 4) стабилизация некрозов и деформаций ткани (стабилизированные кожные ожоги могут занять несколько месяцев для тяжелых случаев).

В виду этого, кажется удивительным, что уже известные фармацевтические композиции, как оказывается, лечат только кожные повреждения, вызванные ожогом после стабилизации некрозов и деформаций ткани (стадия 4). Одной из причин, конечно, 30 является то, что к врачу обращаются во время стабилизационной фазы (стадия 4), а не во время динамического развития внутренней трансформации тканей (стадии 2 и 3).

Тем не менее, таким образом, кажется возможным предусмотреть вмешательство на различных стадиях процесса образования ожога (например, на стадиях 2, 3 и/или 4). Одним из достоинств настоящего изобретения является то, что стало возможным

35 идентифицировать конкретное состояние во время процесса образования ожога кожи, а именно предожковое состояние, соответствующее ранее описанным стадиям 2 и 3. Для цели настоящего изобретения выражение "предожковое состояние" означает кожные повреждения, соответствующие деформации эпидермиса, дермы и тканей, связанные с испарением воды, которая содержится в них, и которые вызываются в

40 течение периода, как правило, менее чем или равного 60 секундам и, в частности, в течение периода менее чем или равного 45 секундам, начиная с момента контакта с причиной ожога.

Следовательно, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению предполагает обработку кожных повреждений и деформаций, если речь все еще идет

45 о предожковых состояниях (ранее определенные стадии 2 и 3). Другим достоинством настоящего изобретения является то, что было продемонстрировано, что обработка кожных повреждений и деформаций на стадии предожкового состояния делает возможным более быстрое полное заживление, поскольку оно происходит до

стабилизации. Полагают, что это заживление на 300%-500% быстрее в большинстве случаев.

Кроме того, было продемонстрировано, что фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению не только эффективна для обработки стабилизированных 5 ожогов кожи (стадия 4), путем внутреннего обеспечения определенных липидных компонентов, но также и особенно для обработки участков с предожоговым состоянием (стадии 2 и 3).

Удивительно, было замечено, что применение фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению делает возможным значительное сокращение времени полного 10 заживления ожога кожи или участка кожи с предожоговым состоянием.

Не желая быть связанным какой-либо теорией, оказывается, что обезвоживание, вызванное воздействием источника тепла, немедленно компенсируют путем нанесения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Композиция согласно 15 настоящему изобретению позволяет непосредственную гидратацию поврежденной области с тем, чтобы вернуть испаренную воду в клетки и, таким образом, ограничить прилив крови или физиологической жидкости в пораженную область. Таким способом, образование эритемы или фликтены значительно ограничено. Кроме того, эта быстрая повторная гидратация тканей таким образом делает возможным сокращение их некроза или разрушения. Также оказывается, что более высокая температура, проявляющаяся 20 при кожных повреждениях, наблюдаемых на стадии предожового состояния, по сравнению с обычной температурой тела позволяет лучшее проникновение фармацевтической композиции. Таким образом, время для полного заживления ожога значительно сокращается. К тому же это полное и быстрое заживление делает возможным избежание проблем, связанных с риском заражения микроорганизмами, 25 которое часто появляется после 7 дней в зависимости от условий местного кровотока. К тому же, поскольку нервные окончания менее сдавлены, ощущение боли снижается. В несерьезных случаях она исчезает после 10 минут благодаря отсутствию сжатия нервов стянутыми тканями. Применение фармацевтической композиции настоящего изобретения, следовательно, делает возможным сокращение кожных последствий, 30 которые препятствуют использование обожженной конечности и требуют лечения для того, чтобы предотвратить инфекции. Кроме того, применение композиции согласно настоящему изобретению также делает возможным сокращение рубцевания, которое обычно остается видным в течение нескольких месяцев.

Удивительно, наблюдали, что фармацевтическая композиция согласно настоящему 35 изобретению проявляет быстрое проникновение через кожу.

Объект настоящего изобретения также относится к применению фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для обработки ожогов кожи и, в частности, для обработки участков кожи с предожоговым состоянием.

Другой объект настоящего изобретения относится к терапевтическому способу, 40 отличающемуся тем, что указанную фармацевтическую композицию приводят в контакт с ожогом кожи и, в частности, с участком кожи с предожоговым состоянием.

Описание графических материалов

- На фиг.1 показана схема, которая иллюстрирует механизм действия фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. (Т) представляет 45 ось времени в секундах. (А) представляет контакт с источником тепла (или тепловое воздействие). (В) соответствует периоду предожового состояния кожи, во время которого преимущественно действует композиция согласно настоящему изобретению и который длится от 0 до 60 секунд. (С) соответствует периоду стабилизации некрозов

и деформаций ткани (стабилизированные ожоги).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что она содержит по меньшей мере 4% по весу относительно общего веса

5 композиции активного ингредиента, выбранного из цетеарилоктаноата, или гексановой кислоты, или комбинации и того, и другого, в комбинации с пчелиным воском и, необязательно, одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Согласно настоящему изобретению выражение "цетеарилоктаноат" означает органический сложный эфир цетилового спирта и стеарилового спирта эмпирической 10 формулы $C_{24}H_{48}O_2$.

Согласно настоящему изобретению выражение "гексановая кислота" означает соединение общей формулы $C_6H_{12}O_2$.

Согласно настоящему изобретению выражение "пчелиный воск" означает пчелиный воск природного происхождения или синтетический пчелиный воск (CAS 71243-51-1) 15 или белый пчелиный воск.

В настоящем изобретении выражение "фармацевтически приемлемый" предназначено для обозначения того, что применяют в получении фармацевтической композиции, то есть того, что является, как правило, безопасным, нетоксичным и ни биологически 20 нежелательным, ни нежелательным и других отношениях и что является приемлемым для терапевтического применения, в частности при местном применении.

Преимущественно, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит от 4 до 15% по весу активного ингредиента относительно общего веса композиции. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 4%, предпочтительно по 25 меньшей мере 5%, предпочтительно по меньшей мере 6,5%, предпочтительно по меньшей мере 8%, предпочтительно по меньшей мере 10%, предпочтительно по меньшей мере 12% и даже более предпочтительно по меньшей мере 14,5% по весу активного ингредиента относительно общего веса композиции. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит не 30 более 15%, предпочтительно не более 12%, предпочтительно не более 10%, предпочтительно не более 8%, предпочтительно не более 6,5% и предпочтительно не более 5% по весу активного ингредиента относительно общего веса композиции.

Преимущественно, фармацевтическая композиция содержит от 4% до 12%, 35 предпочтительно от 5% до 10% и предпочтительно от 6, 5% до 8% по весу активного ингредиента относительно общего веса композиции.

Преимущественно, фармацевтическая композиция содержит от 2 до 5% по весу пчелиного воска относительно общего веса фармацевтической композиции. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 2%, предпочтительно по меньшей мере 2,2%, 40 предпочтительно по меньшей мере 2,5%, предпочтительно по меньшей мере 3%, предпочтительно по меньшей мере 3,5% и согласно одному варианту осуществления по меньшей мере 4% по весу пчелиного воска относительно общего веса фармацевтической композиции. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит не более 5%, предпочтительно не более 4%, предпочтительно не более 3%, предпочтительно по меньшей мере 2,5% и 45 предпочтительно по меньшей мере 2,2% по весу пчелиного воска относительно общего веса фармацевтической композиции. Преимущественно, фармацевтическая композиция содержит от 2 до 5% и предпочтительно от 2 до 4% по весу пчелиного воска

относительно общего веса согласно настоящему изобретению.

Преимущественно, соотношение активного ингредиента к пчелиному воску составляет от 0,8 до 7,5. Согласно одному варианту осуществления указанное соотношение составляет от 1,5 до 5 и предпочтительно составляет от 2 до 4.

⁵ Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения активный ингредиент фармацевтической композиции представляет собой цетеарилоктаноат.

Дополнительно фармацевтическая композиция может также содержать одну или дополнительные добавки, выбранные из декспантенола (витамина B5) и/или полидиметилсилоксана (диметикона) с целью, в частности, усиления, *inter alia*,

¹⁰ увлажняющих свойств фармацевтической композиции.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция может также содержать декспантенол. Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 5% по весу декспантенола относительно общего веса композиции. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения

¹⁵ фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 0,1%, предпочтительно по меньшей мере 0,2%, предпочтительно но меньшей мере 0,3% предпочтительно по меньшей мере 0,4%, предпочтительно по меньшей мере 1%, предпочтительно по меньшей мере 2%, предпочтительно по меньшей мере 3%, предпочтительно по меньшей мере 4% и предпочтительно по меньшей мере 4,5% по весу декспантенола относительно

²⁰ общего веса композиции. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит не более 5%, предпочтительно не более 4%, предпочтительно не более 3%, предпочтительно не более 2%, предпочтительно не более 0,4%, предпочтительно не более 0,3% и предпочтительно не более 0,2% по весу декспантенола относительно общего веса композиции.

²⁵ Преимущественно, фармацевтическая композиция содержит от 0,2% до 3% по весу декспантенола относительно общего веса композиции.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция может также содержать полидиметилсилоксан (диметикон).

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 2% до 5% по весу ³⁰ полидиметилсилоксана относительно общего веса фармацевтической композиции.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 2%, предпочтительно по меньшей мере 2,2%, предпочтительно по меньшей мере 2,5%, предпочтительно по меньшей мере 3%, предпочтительно по меньшей мере 4% и согласно одному варианту осуществления по

³⁵ меньшей мере 4,5% по весу полидиметилсилоксана относительно общего веса фармацевтической композиции. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит не более 5%, предпочтительно не более 4%, предпочтительно не более 3%, предпочтительно не более 2,5% и предпочтительно не более 2,2% по весу полидиметилсилоксана относительно общего

⁴⁰ веса фармацевтической композиции. Преимущественно, фармацевтическая композиция содержит от 2% до 4% и предпочтительно от 2% до 3% по весу полидиметилсилоксана относительно общего веса настоящего изобретения.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит цетеарилоктаноат, пчелиный воск, декспантенол и ⁴⁵ полидиметилсилоксан.

Фармацевтическая композиция может также содержать одно или несколько эфирных масел или их производных, например таковых с дезинфицирующими свойствами с целью предотвращения любой возможной инфекции бактериального или грибкового

происхождения, или со свойствами смягчения и увлажнения кожи. Эфирные масла могут необязательно быть очищенными. Производными эфирного масла (эфирных масел) являются, например, гликоловые экстракты, настойки или мацерированные продукты эфирного масла (эфирных масел). Это эфирное масло или эти эфирные масла

- 5 или его (их) производное (производные) можно выбрать из группы, состоящей из: эфирного масла *Melaleuca alterniflora* или его производного, эфирного масла тепескоуите или его производного, эвкалиптового эфирного масла или его производного, тимьянового эфирного масла или его производного, розмаринового эфирного масла или его производного, эфирного масла лимона или его производного, эфирного масла
10 клевера или его производного, эфирного масла корицы или его производного, эфирного масла сосны или его производного, лавандового эфирного масла или его производного, эфирного масла *Cistus ladaniferus* или его производного, эфирного масла зверобоя пронзенолистного или его производного и эфирного масла мускусной розы или его производного.

15 Предпочтительно, эфирное масло (эфирные масла) или его (их) производное (производные) будут выбраны из группы, состоящей из эфирного масла *Melaleuca alterniflora* или его производного, эфирного масла тепескоуите или его производного, эфирного масла зверобоя пронзенолистного или его производного и эфирного масла мускусной розы или его производного.

20 Относительно производного эфирного масла (эфирных масел) можно, в частности, упомянуть гликоловый экстракт, или настойку, или мацерированный продукт из тепескоуите. Можно также упомянуть гликоловый экстракт, или настойку, или мацерированный продукт из эфирного масла зверобоя пронзенолистного.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая
25 композиция содержит от 0,01% до 10% по весу эфирного масла (эфирных масел) или его (их) производного (производных) относительно общего веса композиции и предпочтительно от 0,1% до 5% по весу эфирного масла (эфирных масел) или его (их) производного (производных) относительно общего веса композиции.

Фармацевтическая композиция может также содержать один или несколько местных
30 анестетиков, выбранных из следующей группы: лидокаин, прилокайн, скандикаин, этидокаин, бупивакайн, ропивакайн, левобупивакайн, артикаин и мепивакайн. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения это будет лидокаин.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 10% до 20% по весу местного анестетика (местных анестетиков) относительно общего веса фармацевтической
35 композиции. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 10%, и предпочтительно по меньшей мере 15%, и предпочтительно по меньшей мере 18% по весу местного анестетика (местных анестетиков) относительно общего веса фармацевтической композиции. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит не более
40 20%, предпочтительно не более 15% и предпочтительно не более 12% по весу местного анестетика (местных анестетиков) относительно общего веса фармацевтической композиции. Преимущественно, фармацевтическая композиция содержит от 10% до 15% по весу местного анестетика (местных анестетиков) относительно общего веса фармацевтической композиции.

45 Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция может также содержать аллантоин.

Фармацевтическая композиция может быть в формах, которые обычно известны для местного введения, т.е., в частности, лосьоны, пены, гели, дисперсии, эмульсии воды

в масле или масла в воде или множественные эмульсии, распыляемые растворы, сыворотки, маски, молочко для тела или кремы, с наполнителями, которые позволяют в частности проникновение через кожу с тем, чтобы улучшить свойства и доступность активных ингредиентов. Фармацевтическая композиция может быть в формах, которые

5 обычно известны для введения посредством инъекции. Выражение "инъекция", как предполагают, обозначает подкожное или внутрекожное введение. В этом случае фармацевтическая композиция является инъецируемой формой, содержащейся, например, в стерильном шприце. Шприц может, например, быть стерилизованым путем обработки бета- или гамма-лучами.

10 Преимущественно, фармацевтическая композиция представляет собой эмульсию воды в масле или эмульсию масла в воде.

Фармацевтическая композиция может также содержать наполнители, обычно применяемые в области фармацевтических композиций, предназначенных для применения местно (например, дерматологические композиции) или посредством 15 инъекции.

Жирная фаза данной фармацевтической композиции могут также содержать липофильтные соединения, такие как масла, камеди, пасты и воски.

20 Масла предпочтительно являются выбранными из растительных масел, животных масел, минеральных масел, синтетических масел, силиконовых масел, жидких сложных эфиров жирных кислот, жидких жирных кислот и жидких амидов жирных кислот.

В качестве растительного масла можно в частности упомянуть масло сладкого миндаля (*Prunus amygdalus dulcis*), масло авокадо, касторовое масло, оливковое масло, жидкий воск жожоба, подсолнечное масло, масло зародыша пшеницы, кунжутное масло, арахисовое масло, масло из виноградных косточек, соевое масло, рапсовое 25 масло, сафлоровое масло, кокосовое масло, кукурузное масло, фундуковое масло, персиковое масло и масло таману.

В качестве животного масла можно, в частности, упомянуть пергидроскален.

30 В качестве синтетического масла можно упомянуть сквалап, поли(α-олефин)ы, такие как изододекан или изогексадекан, трансэстерифицированные растительные масла и фторсодержащие масла.

В качестве силиконовых масел можно упомянуть циклические полидиметилсилоксаны (например: циклометикон или диметикон), такие как декаметилпентасилоксан и линейные полиметилсилоксаны с низкой вязкостью (150-500 сСт).

Дополнительно к применяемому в ней пчелиному воску фармацевтическая 35 композиция может необязательно содержать воски, которые можно применять, представляющие собой, например, воски животного растительного, минерального или синтетического происхождения, такие как фторсодержащие или перфторсодержащие воски, ланолиновые воски, канделильский воск, воски кокосового масла и масла ши, еловый воск, хлопковый воск; микрокристаллические воски, парафиновый воск, вазелин, 40 петролатум, озокерит; гидрированные масла с точкой плавления более 40°C, такие как гидрированное масло жожоба, и полиэтиленовые воски.

Фармацевтическая композиция может также содержать обычно применяемые эмульгаторы. Эмульгирующая система может содержать в частности одно или несколько соединений, выбранных из этоксилированных жирных спиртов, сложных эфиров жирных 45 кислот и PEG, этоксилированных неполных глицеридов жирных кислот, полиглицериновых триглицеридов жирных кислот и их этоксилированных производных. Подходящие отоксилированные жирные спирты, которые могут быть упомянуты, представляют собой продукты присоединения этиленоксида и бензилового спирта, в

частности, те, которые содержат от 6 до 12 оксиэтиленовых групп (например, Beheneth-9 или Beheneth-10); продукты присоединения этиленоксида и стеарилового спирта, в частности, те, которые содержат от 6 до 12 оксиотиленовых групп (например, sfceareth-9); продукты присоединения этиленоксида и изостеарилового спирта, например, те, которые содержат от 6 до 12 оксиэтиленовых групп (isosbearth-9), и их смеси.

Фармацевтическая композиция может содержать неионные поверхностно-активные вещества, оксиэтилированные жирные спирты, отличные от таковых, ранее описанных, а именно продукты присоединения этиленоксида и лаурилового спирта (от laureth-9 до laureth-50); продукты присоединения этиленоксида и цетеарилового или

цотилстеарилового спирта (от csteareth-9 до ceteareth-30), продукты присоединения этиленоксида и цетилового спирта (от ceteth-9 до ceteth-30); и их смеси.

Дополнительные поверхностно-активные вещества могут необязательно быть включены в композицию. Эти дополнительные поверхностно-активные вещества могут быть солями жирной кислоты с 8-30 атомами углерода, например, солями пальмитиновой кислоты, стеариновой кислоты или бегеновой кислоты, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, например, глицерилстеаратом; оксиэтилированными производными солей жирных кислот и сложных эфиров глицерина и жирных кислот, содержащими 2-8 групп этиленоксида, и их смесями.

Фармацевтическая композиция может также содержать консерванты, обычно

применяемые в области фармацевтических композиций. Они могут, в частности, быть антимикробными средствами, такими как консерванты, или протигрибковыми средствами, выбранными из спиртов, которые могут содержать один или несколько ароматических заместителей, например, феноксиэтанолы, такие как 2-феноксиэтанол или 1-фенокси-2-пропанол, бензиловый спирт, 2-гидроксибифенил, парабенами, такими как метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, изобутилпарабен, натрия метилпарабен, натрия этилпарабен, натрия пропилпарабен, натрия бутилпарабен или натрия изобутилпарабен, этил-, бутил-, пропил- или метилпарагидроксибензоат, имидазолидинилмочевина, диазозолидинилмочевина, натрия гидроксиметилглицинат, галогенированными производными, такими как йодпропинил-бутилкарбамат, 2-бром-2-нитроиоронан-1,3-диол, 2,4,4'-трихлор-2'-гидроксидифениловый эфир (триклозан), 3,4,4'-трихлоркарбанилид (триклокарбан), хлорбутанулум, 2,4-дихлорбензиловый спирт, N-(4-хлорфенил)-N'-(3,4-дихлорфенил)мочевина, 1,2-дибром-2,4-дицианобутан, хлорксиленол, кетоконазол, оксиконазол, бутоконазол, клотrimазол, эконазол, энилконазол, фентиконазол, миконазол, сулконазол, тиоконазол, флуконазол, итраконазол, терконазол, активными средствами, содержащими один или несколько катионактивных атомов азота, такими как цетилtrimетиламмония хлорид, цетилпиридinium хлорид, бензетония хлорид или бонзалкония хлорид, необязательно в комбинации со стабилизированной перборатом перекисью водорода/дизобутилтоксиотилдиметил-бензиламмония хлоридом, дизобутилфеноксиэтоксиэтилдиметилбензиламмония хлоридом, N-алкил-N,N-диметилбензиламмония хлоридом, бромидом или сахаринатом, trimetilаммония хлоридом, натрия-алюминия хлоргидроксиацетатом, трицетилметиламмония хлоридом, диаминоалкиламидом, органическими кислотами и их солями, такими как лимонная кислота, ненасыщенными антимикробными средствами, такими как фарнезол, тербинафин или нафтифин, гетероциклическими ароматическими средствами, такими как бифоназол, клоконазол или изоконазол, любым другим антимикробным или противогрибковым средством, известным специалистам настоящей области техники; и их смесями.

Дополнительно, фармацевтическая композиция может также содержать кислоты и

основания для регулирования уровня pH указанной фармацевтической композиции. Основания могут быть неорганическими (натрия гидроксид, калия ридроксид, водный раствор аммиака) или органическими, такими как моно-, ди- или триэтаноламин, аминометилпропандиол, N-метилглюкамин, основные аминокислоты, такие как аргинин и лизин; и их смесями.

5 Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, как определено выше, для обработки ожогов кожи и, в частности, для обработки участков кожи с предожоговым состоянием.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для

10 обработки участков кожи с предожоговым состоянием или ожогов кожи различного происхождения, а именно: участков кожи с предожоговым состоянием или ожогов кожи, вызванных контактом с или излучением от горячего источника, участков кожи с предожоговым состоянием или ожогов кожи, вызванных медицинскими процедурами, такими как радиотерапия, участков кожи с предожоговым состоянием или ожогов 15 кожи, вызванных контактом с холодом, участков кожи с предожоговым состоянием или ожогов кожи, вызванных трением, а также участков кожи с предожоговым состоянием или ожогов кожи, вызванных кратковременным облучением солнечным светом. Преимущественно, фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, в частности, применяют для обработки участков кожи с предожоговым состоянием или ожогов 20 кожи, вызванных контактом с или излучением от горячего источника, вызванных медицинскими процедурами, такими как радиотерапия, или вызванных трением. Согласно другому аспекту настоящего изобретения фармацевтическую композицию можно применять для обработки участков с 25 продолжовыми состояниями или ожогов слизистой оболочки (например, стенок пищеварительной системы, таких как пищевод или губы, мочеполовых областей и т.д.). Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению применяют для обработки участков с предожоговыми состояниями или ожогов первой степени, второй степени или третьей степени.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения применение отличается тем, что

30 фармацевтическая композиция приводится в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 60 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога, в случае местного введения, или в течение периода менее чем или равного 30 минутам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога, в случае введения посредством инъекции.

35 Предпочтительно, применение отличается тем, что фармацевтическая композиция приводится в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 45 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога, в случае местного введения.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения применение

40 отличается тем, что фармацевтическая композиция приводится в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 25 минутам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога, в случае введения посредством инъекции.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения применение

45 фармацевтической композиции отличается тем, что фармацевтическая композиция вводится 30 раз последовательно в течение 60 минут, или 20 раз в течение 60 минут, или 10 раз в течение 30 минут, или 5 раз в течение 15 минут.

Настоящее изобретение также относится к способу терапевтического лечения,

отличающемуся тем, что фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению приводят в контакт с ожогом кожи и, в частности, с участком кожи с предожоговым состоянием.

Преимущественно, способ терапевтического лечения отличается тем, что

- 5 фармацевтическую композицию приводят в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 60 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога кожи, в случае местного введения, или в течение периода менее чем или равного 30 минутам - в случае введения путем инъекции.

Предпочтительно, способ терапевтического лечения согласно настоящему

- 10 изобретению отличается тем, что фармацевтическую композицию приводят в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 45 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога кожи, в случае местного введения.

Согласно одному варианту осуществления способ терапевтического лечения согласно

- 15 настоящему изобретению отличается тем, что фармацевтическую композицию приводят в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 25 минутам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога кожи, в случае введения посредством инъекции.

Настоящее изобретение также относится к способу терапевтического лечения для

- 20 снижения интенсивности боли, вызванной тепловым ударом, отличающемуся тем, что фармацевтическую композицию приводят в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 60 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога кожи, в случае местного введения или в течение периода менее чем или равного 30 минутам - в случае введения посредством
- 25 инъекции.

- Пример 1: Клинические испытания

- а) Протокол клинического испытания

- Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению испытывали на нескольких пациентах с предожоговыми состояниями различного происхождения и 30 различной тяжести. Для каждого из следующих случаев фармацевтическую композицию наносили непосредственно на участок кожи с предожоговым состоянием в течение периода 45 секунд, начиная с момента контакта с причиной ожога, и затем регулярно в течение определенного периода.

- б) Результаты клинических испытаний

- 35 - Пациент 1: У этого пациента проявлялось предожоговое состояние второй степени, которое произошло от прямого контакта руки с нагревательным элементом печи, нагретым до 350°C. Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению нанесли в течение периода 45 секунд, начиная с момента контакта с нагревательным элементом печи, нагретым до 350°C, и затем наносили каждые 3 минуты в течение 15 минут и затем регулярно в течение двух суток. В конце этого периода любые видимые следы кожных повреждений исчезли: на пораженном участке кожи не было обнаружено ни эритемы, ни фликтены и не было отслоений кожи. Боль исчезла через 3 часа.

- 40 - Пациент 2: У этого пациента проявлялось предожоговое состояние второй степени, вызванное контактом ладони руки с нагретой до красного каления головкой сверла 45 при 400°C. Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению нанесли в течение периода 45 секунд, начиная с момента контакта с нагретой до красного каления головкой сверла, и затем наносили регулярно в течение двух дней. В конце этого периода любые видимые следы кожных повреждений исчезли: на пораженном

участке кожи не было обнаружено ни эритемы, ни фликтены и не было отслоений кожи. Боль исчезла через 2 часа.

- Пациент 3: У этого пациента проявлялось предожковое состояние первой степени, вызванное контактом руки с паром. Фармацевтическую композицию согласно

5 настоящему изобретению нанесли в течение периода 45 секунд, начиная с момента контакта с паром, и затем наносили регулярно в течение 3 часов. В конце этого периода любые видимые следы кожных повреждений исчезли: на, пораженном участке кожи не было обнаружено ни эритемы, ни фликтены и не было отслоений кожи. Этот случай повторили на 5 других пациентах. Боль исчезла через 10 минут.

10 - Пациент 4: У этого пациента проявлялось предожковое состояние "А" второй степени, "А", вызванное трением цепи его горячей цепной пилы на его бедре.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению нанесли в течение периода 45 секунд, начиная с момента контакта с цепью цепной пилы, и затем наносили регулярно в течение 3 суток. В конце этого периода любые видимые следы кожных

15 повреждений исчезли: на пораженном участке кожи не было обнаружено ни эритемы, ни фликтены и не было отслоений кожи. Боль исчезла через 10 часов.

- Пациент 5: У этого пациента проявлялось предожковое состояние "В" второй степени, вызванное контактом выхлопной трубы мотоцикла на ноге. Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению нанесли в течение периода 45 секунд,

20 начиная с момента контакта с выхлопной трубой мотоцикла, и затем наносили регулярно в течение 3 суток. В конце 5 суток любые видимые следы кожных повреждений исчезли: на пораженном участке кожи не было обнаружено ни эритемы, ни фликтены и не было отслоений кожи. Боль исчезла через 24 часа.

Эти результаты демонстрируют, что фармацевтическая композиция согласно

25 настоящему изобретению является чрезвычайно эффективной для обработки предожковых состояний кожи и значительно сокращает кожные повреждения, которые они вызывают. Хотя, как обычно наблюдают, время, необходимое для исчезновения кожных повреждений, вызванных ожогом второй степени, составляет приблизительно две недели, в случае применения фармацевтической композиции согласно настоящему

30 изобретению это время сокращается до 2 или 3 суток. Это значительное уменьшение времени заживления делает возможным снижение риска инфекции, вызванной микроорганизмами (бактериального или грибкового происхождения), часто

наблюдаемой после 7 суток в случае кожных повреждений, вызванных ожогом. Кроме того, следует заметить, что боль, вызываемая кожными повреждениями, значительно

35 уменьшается при применении фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

- Пример 2: Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению

% количества	Наименование	Функция
40 достаточное количество (q.s.) до 100%	Вода	Увлажнение
5-9%	Жирная фаза и поверхностно-активные вещества	Эмульгаторы
2-5%	Полидиметилсилоксан	Увлажнение
2-5%	Пчелиный воск	Питательное и смягчающее средство
4-15%	Цетеарилэтилгексаноат	Активный ингредиент
3-5%	Сорбит	Средство водной фазы
0,1-5%	Декспантенол	Увлажнение
1-1,5%	Цетиловый спирт	Эмульгатор
0,15-0,35%	Карбомер	Модификатор вязкости
0,4-3%	Эфирное масло Melaleuca alterniflora	Дезинфицирующее средство

0,1-0,9%	Эфирные масла и мацерированные продукты	Смягчающее средство
0,15%	Парабены или подобное	Консерванты

Формула изобретения

- 5 1. Фармацевтическая композиция в форме эмульсии вода в масле для лечения предожоговых состояний или ожогов кожи, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере 60% воды, от 4% до 15% цетеарилоктаноата, от 2% до 5% пчелиного воска, от 0,1% до 5% декспантенола, от 2% до 5% полидиметилсилоксана, по весу относительно общего веса композиции, растительное масло и фармацевтически приемлемые наполнители.
- 10 2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что соотношение цетеарилоктаноата к пчелиному воску составляет от 0,8 до 7,5.
- 15 3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что растительное масло представляет собой масло сладкого миндаля (*Prunus amygdalus dulcis*).
- 20 4. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она содержит один или несколько местных анестетиков, выбранных из лидокаина, прилокaina, скандикаина, этидокаина, бупивакаина, ропивакаина, левобупивакаина, артикаина и мепивакаина.
- 25 5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она является вводимой местно.
- 20 6. Применение фармацевтической композиции по пп.1-5 для лечения предожоговых состояний или ожогов кожи.
- 25 7. Применение по п.6, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция приводится в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 60 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога, в случае местного введения.
- 30 8. Применение по любому из пп.6 и 7, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция приводится в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 45 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога, в случае местного введения.
- 35 9. Применение по п.6, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция вводится 30 раз последовательно в течение 60 минут.
- 40 10. Способ терапевтического лечения предожоговых состояний или ожогов кожи, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию по одному из пп.1-5 приводят в контакт с участком кожи с предожоговым состоянием или ожогом.
- 35 11. Способ терапевтического лечения по п.10, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию приводят в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 60 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога кожи, в случае местного введения.
- 40 12. Способ терапевтического лечения по любому из пп.10 и 11, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию приводят в контакт с кожными повреждениями в течение периода менее чем или равного 45 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога кожи, в случае местного введения.
- 45 13. Способ терапевтического лечения для снижения интенсивности боли, вызванной тепловым ударом, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию по любому из пп.1-5 приводят в контакт с кожным повреждением в течение периода менее чем или равного 60 секундам, начиная с момента контакта с причиной предожогового состояния или ожога кожи, в случае местного введения.

РСТ/ЕР2010/069412

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ
ОБРАБОТКИ ОЖОГОВ КОЖИ

1/1

Фиг. 1

