



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 128 503** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 9/107, 31/52**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95110930/14, 09.09.1993

(30) Приоритет: 09.09.1992 DK 1113/92

(46) Дата публикации: 10.04.1999

(56) Ссылки: EP 044543 A1, 27.01.82.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 07.03.95

(86) Заявка РСТ:
DK 93/00288 (09.09.93)

(87) Публикация РСТ:
WO 94/05258 (17.03.94)

(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2 Союзпатент
Начальнику отдела прикладной химии и
медицины патентному поверенному Лебедевой
Н.Г.

(71) Заявитель:

А/С Геа Фармасьютиск Фабрик (DK)

(72) Изобретатель: Кнуд Эрик Гебхар-Хансен (DK),
Серен Болс Педерсен (DK), Карен
Бьернсдоттир (DK), Бодил Гюллембург Лиссау
(DK), Берге Ингвар Фриск Алхеде (DK)

(73) Патентообладатель:

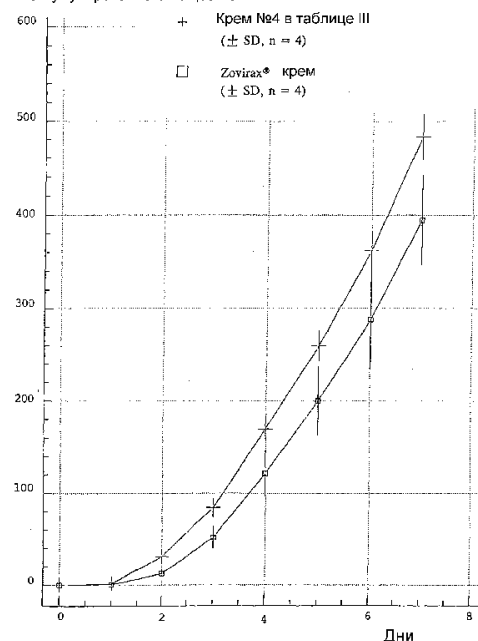
А/С Геа Фармасьютиск Фабрик (DK)

(54) АНТИВИРУСНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЭМУЛЬСИЯ ТИПА МАСЛО В ВОДЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и касается противовирусной фармацевтической эмульсии типа масло в воде. Изобретение заключается в том, что эмульсия содержит 9-[(2-гидроксиэтокси)метил]гуанин(ацикловир) или его соль, или эфир, органический растворитель, в которой составной частью является многоатомный спирт, глицеринформаль, при этом многоатомным спиртом является пропиленгликоль. Изобретение обеспечивает повышение эффективности при хранении в течение длительного периода времени, не вызывает чрезмерного раздражения кожи или слизистой оболочки. 5 з.п. ф-лы, 11 табл., 5 ил.

мг аккумуляированного вещества



Фиг. 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 128 503** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 9/107, 31/52**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95110930/14, 09.09.1993

(30) Priority: 09.09.1992 DK 1113/92

(46) Date of publication: 10.04.1999

(85) Commencement of national phase: 07.03.95

(86) PCT application:
DK 93/00288 (09.09.93)

(87) PCT publication:
WO 94/05258 (17.03.94)

(98) Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2 Sojuzpatent
Nachal'niku otdela prikladnoj khimii i
meditsiny patentnomu poverennomu Lebedevoj
N.G.

(71) Applicant:
A/S Gea Farmas'jutisk Fabrik (DK)

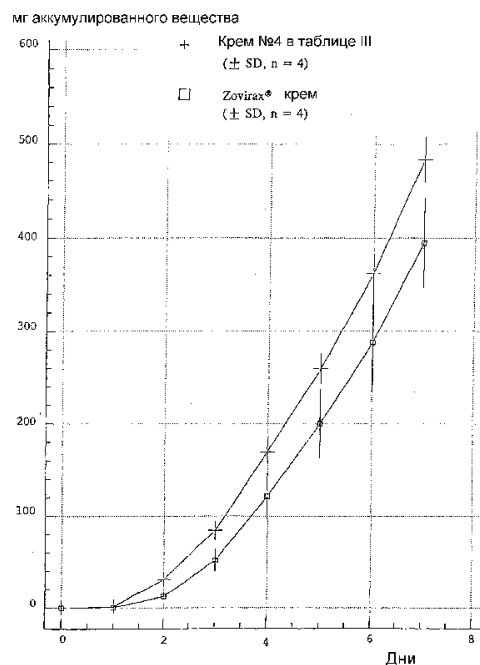
(72) Inventor: Knud Ehrik Gebkhar-Khansen (DK),
Seren Bols Pedersen (DK), Karen B'ernsdottir
(DK), Bodil Gjullemburg Lissau (DK), Berge
Ingvar Frisk Alkhede (DK)

(73) Proprietor:
A/S Gea Farmas'jutisk Fabrik (DK)

(54) **ANTIVIRAL PHARMACEUTICAL EMULSION OF TYPE "OIL-IN-WATER"**

(57) **Abstract:**

FIELD: chemical-pharmaceutical industry.
SUBSTANCE: emulsion has
9-[(2-hydroxyethoxy)methyl] guanine
(aciclovir) or its salt or ester, organic
solvent and also polyhydric alcohol,
glycerolformal being polyhydric alcohol is
propylene glycol. Emulsion does not cause an
extreme irritation of skin or mucosa.
EFFECT: enhanced effectiveness, prolonged
storage, improved quality of emulsion. 6 cl,
7 tbl, 5 dwg



Фиг.1

Изобретение относится к активной антивирусной фармацевтической эмульсии типа масло в воде, содержащей 9-[(2-гидроксизетокси)метил]гуанин (ацикловир) или его соль, или эфир в качестве активного ингредиента в непрерывной водной фазе, при этом названная фаза помимо названного активного ингредиента в диспергированной масляной фазе содержит смешивающийся с водой органический растворитель, в котором составной частью может являться многоатомный спирт.

Патент Великобритании N 1523865 описывает, что ацикловир и его фармацевтически приемлемые соли и эфиры характеризуются антивирусной активностью против вирусов классов ДНК и вирусов РНК как в опытах *in vitro*, так и *in vivo*. В частности, соединение является активным против вируса герпеса, который вызывает герпетический кератит у кроликов, герпетический энцефалит у мышей и кожный герпес у морских свинок.

Ацикловир имеет низкую растворимость в воде и почти полностью нерастворимы в гидрофобных растворяющих системах, что является причиной трудности создания лекарственного средства, содержащего такую высокую концентрацию ацикловира, которая позволила бы полностью проявить его действие. Таким образом, трудно получить оптимальное проникновение названного соединения в кожу.

Помимо достижения достаточной концентрации фармацевтически активного соединения, которое помимо прочего в достаточной степени зависит от растворимости активного соединения в выбранном растворителе, важно, чтобы лекарственные средства, содержащие фармацевтически активное соединение, были стабильны и, таким образом, не теряли своей эффективности при хранении в течение длительного периода времени, или не обесцвечивались или не вызывали бы чрезмерного раздражения кожи или слизистой оболочки после их применения.

Пример 26 названного патента Великобритании относится к крему типа масло в воде, содержащему 5% по весу ацикловира и 5% по весу пропиленгликоля. В этом примере функция пропиленгликоля состоит в его действии в качестве смачивающего агента, т.е. увлажняющего ингредиента, который улучшает косметическое восприятие при использовании крема и, кроме того, ограничивает дегидратацию в процессе хранения. Испытания, проведенные на животных с использованием этого крема и другого водного крема В.Р. (Британская фармакопeia), содержащего ацикловир, не выявили достаточно быстрого извлечения, возможно, из-за недостаточного количества растворенного активного ингредиента и, следовательно, слабого проникновения ацикловира в кожу.

Из-за липидной природы кожной поверхности и особенно роговического слоя долгое время полагали, что для достижения благоприятного трансдермального проникновения в кожу активный ингредиент в эмульсии должен быть помещен в масляную фазу, так чтобы он мог размещаться в

липидных компонентах кожи.

Однако было установлено, что для того, чтобы получить оптимальное выделение ацикловира из известных лекарственных средств, внешняя фаза и, следовательно, водная фаза эмульсии типа масло в воде должна содержать максимальную концентрацию солюбилизованного лекарственного препарата. Европейская патентная заявка А1-0044543, таким образом, раскрывает, что при использовании более высоких, чем 5% по весу, концентраций многоатомного спирта, как это известно из названного патента Великобритании, т.е. по крайней мере при 50% по объему от водной фазы могут быть получены повышенная концентрация солюбилизованного ацикловира и, следовательно, повышенная активность и эффективность эмульсионного лекарственного средства.

Было найдено, что местные лекарственные препараты ацикловира, содержащие такую повышенную концентрацию многоатомного спирта в качестве сорастворителя в водной фазе, характеризуются соответствующей стабильностью и не вызывают чрезмерного раздражения кожи или слизистой оболочки. По сравнению с предшествующим образом препарата, содержащим 5% по весу ацикловира и только 5% по весу пропиленгликоля, препараты, опубликованные в европейской заявке А1-00044 проникают в кожу более эффективно и с более высокой концентрацией ацикловира, при этом наблюдается более высокая скорость лечения рассматриваемой инфекции. Эти преимущества получаются при содержании в лекарственном препарате от 1 до 10% по весу ацикловира или его соли, или эфира, от 30 до 50% многоатомного спирта и от 20 до 40% по весу воды, при этом названные проценты относятся к общему весу лекарственного препарата.

Итак, неожиданно было установлено, что значительно повышенная концентрация растворимого ацикловира и, таким образом, повышенное проникновение ацикловира в кожу может быть достигнуто при использовании эмульсии типа масло в воде при применении в качестве органического растворителя глицеринформала в непрерывной водной фазе вместо многоатомного спирта или заменой части многоатомного спирта глицеринформалем, и фармацевтическая антивирусная активность эмульсии типа масло в воде в соответствии с изобретением, таким образом, характеризуется тем, что эмульсия содержит от 1 до 10% по весу ацикловира или его соли, или эфира, от 20 до 50% по весу органического растворителя, содержащего от 5 до 50% по весу глицеринформала и от 0 до 29% по весу многоатомного спирта, и от 20 до 40% по весу воды, при этом названные проценты относятся к общему весу лекарственного препарата.

В соответствии с предпочтительным осуществлением получения эмульсии изобретения она включает от 2 до 5% по весу ацикловира или его соли, или эфира, от 30 до 45% по весу растворителя и от 15 до 35% по весу воды, более предпочтительно 5% по весу ацикловира или его соли или эфира, 40%

по весу глицеринформалья и от 15 до 30% по весу воды.

Было установлено, что эмульсия, соответствующая данному изобретению, характеризуется существенно повышенным проникновением активного ингредиента, ацикловира, в кожу, при этом повышенное воздействие обусловлено использованием глицеринформалья в качестве органического растворителя в эмульсии или в качестве значительной составной части растворителя.

Повышенная растворимость ацикловира, полученная при использовании глицеринформалья вместо пропиленгликоля, или в качестве заместителя части пропиленгликоля, содержащегося в эмульсии типа масло в воде, включающей смешивающийся с водой органический растворитель, видна из следующего далее испытания растворимости.

Растворимость ацикловира в смесях глицеринформаль/вода и в смесях глицеринформаль/пропиленгликоль/вода.

Излишек ацикловира добавляют к смесям глицеринформаль/вода и к смесям глицеринформаль/пропиленгликоль/вода при комнатной температуре, затем смеси перемешивались в течение 2 ч и фильтровались. После соответствующего разбавления раствором 0.1 N NaOH растворы подвергались спектрофотометрическим измерениям при 260 нм против 0.1N NaOH. В качестве стандарта используется 0.01% раствор ацикловира в 0.1%N NaOH.

Как следует из таблицы 1, ацикловир неожиданно является более растворимым в смеси глицеринформаль и вода, чем в глицеринформале и воде соответственно, и максимальная растворимость получается при соотношении приблизительно 60% по объему глицеринформалья и 40% по объему воды.

Из таблицы 2 видно, что ацикловир растворяется все больше и больше при замене пропиленгликоля глицеринформалем в смесях глицеринформалья, пропиленгликоля и воды.

Испытания до проникновения в кожу.

Был осуществлен ряд опытов *in vitro* по проникновению в кожу человека с тем, чтобы показать увеличение проникновения в кожу при использовании эмульсии типа масло в воде, соответствующей изобретению, по сравнению с соответствующим проникновением, полученным при использовании эмульсионного лекарственного препарата, известного из патента DК N 149191.

Для оценки эмульсионных препаратов в виде кремов с различными составами были использованы так называемые диффузионные ячейки Franz, состоящие из стеклянных камер, окруженных термостатически регулируемой водной рубашкой. Куски кожи (от пластических хирургических операций) фиксируются в верхней части камер с обращенным вверх слоем роговицы, и внутрь камер наливается физиологическая жидкость (приемная жидкость). Подлежащий исследованию крем наносится на кожу, и через соответствующие интервалы образцы приемной жидкости берутся для анализа активного вещества (ацикловира). Для того чтобы свести до минимума изменение между граничными свойствами индивидуальными кусками кожи

прежде всего осуществляются измерения водопроницаемости каждого куска кожи. Кусок кожи исключается в случае слишком высокого или слишком низкого значения этого показателя. Из-за возможности внутрииндивидуальных изменений важно подбирать куски кожи таким образом, чтобы кремы, которые подлежат сравнению, наносились на кожу от одного и того же донора и на одну и ту же поверхность кожи. Внутрииндивидуальные изменения приводят к тому, что показатели от различных испытаний не могут непосредственно сравниваться.

Кремы, используемые для испытаний на проникновение в кожу, все содержали 5% по весу ацикловира со следующими соотношением пропиленгликоль/глицеринформаль (см. табл. 2а).

Точный состав упомянутых семи кремов выявляется из таблицы 3 (ссылки, отмеченные звездочками, такие же, как в табл. 2а).

Для названных семи кремов осуществлялись следующие три испытания.

1. Крем N 4 сравнивался с кремом N 7, количество ацикловира, растворенного в приемной жидкости, определялось спустя 24, 48, 72, 96, 120, 144 и 167 ч, следующие после нанесения крема на кусок кожи.

2. Кремы N 1, 3 и 4 сравнивались между собой, количество ацикловира, растворенного в приемной жидкости, определялось спустя 24, 48, 72 и 96 ч, следующие после нанесения крема на кусок кожи.

3. Кремы N 1, 2 и 5 сравнивались с кремом N 6 измерением количества ацикловира, растворенного в приемной жидкости спустя 24, 48, 72 и 96 ч соответственно, следующие за нанесением крема на кусок кожи.

Результаты, полученные из испытаний, приводятся на чертежах, на которых:

фиг. 1 показывает аккумулированное количество ацикловира в приемной жидкости из крема N 4 и крема N 7 в течение семи дней и распределение результатов;

фиг. 2 и 4 показывают аккумулированное количество ацикловира в приемной жидкости из кремов N 1, 3 и 4 в течение четырех дней. Фиг. 4, кроме того, показывает распределение результатов (N = 5 или 4);

фиг. 3 и 5 показывают аккумулированное количество ацикловира в приемной жидкости из кремов N 1, 2, 5 и 6 в течение четырех дней. Фиг. 5, кроме того, показывает распределение результатов (N = 8).

Из фиг. 1 видно, что показатели для крема Zovirax® значительно ниже, чем показатели для крема, содержащего 11% по весу глицеринформалья и 29% по весу пропиленгликоля. Многофакторный анализатор отклонений показывает, что различия являются значительными для измерений, соответствующих всем временам (р менее чем 0.05 на день 1, 4, 5, 6 и 7; р менее чем 0.01 на день 2 и 3).

Таким образом, испытание 1 показывает, что при использовании крема N 4, содержащего 11% по весу глицеринформалья и 29% по весу пропиленгликоля, наблюдается повышенное проникновение ацикловира через кожу, вследствие чего использование крема N 4 приводит к более быстрому результату, чем использование крема Zovirax®, так как достаточная концентрация

ацикловира на участке инфекции достигается быстрее.

Фиг. 2 и 4 показывают, что увеличение концентрации глицеринформала с 11 по весу до 20% по весу и 40% по весу и одновременное снижение концентрации пропиленгликоля с 29 по весу до 20% по весу и 0% по весу приводит к возрастанию концентраций растворенного ацикловира и, таким образом, повышает кожную проницаемость ацикловира. Многофакторный анализ отклонений (значения r , показанные на фиг. 4) показывает, что кремы, содержащие 40% по весу глицеринформала (0% по весу пропиленгликоля и 11% по весу глицеринформала), 29% по весу пропиленгликоля соответственно, существенно различаются в отношении проницаемости ацикловира спустя 48, 72 и 96 ч.

Фиг. 3 и 5 показывают, что кремы, содержащие или 40% по весу, или 30% по весу глицеринформала и не содержащие пропиленгликоля, характеризуются повышенной проницаемостью ацикловира по сравнению с кремами, содержащими 40% по весу пропиленгликоля и не содержащими глицеринформала. Многофакторный анализ отклонений (значения r , показанные на фиг. 5) показывает, что крем, содержащий 40% по весу глицеринформала, значительно отличается от крема, содержащего 40% по весу пропиленгликоля, в отношении проницаемости ацикловира спустя 24, 48, 72 и 96 ч.

В результате три испытания показывают, что использование глицеринформала в качестве растворителя в эмульсии типа масло в воде в виде ацикловирного крема приводит к повышению проницаемости ацикловира в кожу пор по сравнению с использованием пропиленгликоля.

Такое неожиданное воздействие особенно важно для случая лечения герпеса (губного), когда важно, чтобы активное лекарственное соединение быстро и в достаточном количестве достигало инфицированного участка.

В наиболее благоприятных воплощениях эмульсии, соответствующей данному изобретению, названная эмульсия содержит 5% по весу ацикловира или его соли, или эфира и 20% по весу глицеринформала и 20% по весу многоатомного спирта или 11% по весу глицеринформала и 25% по весу многоатомного спирта соответственно и от 20 до 25% по весу воды.

Многоатомный спирт предпочтительно представляет собой пропиленгликоль.

Наиболее благоприятным видом эмульсии является крем, в котором масляная фаза содержит белый вазелин, жидкий парафин (парафиновое масло), моностеарат глицерина и стеариновую кислоту.

Крем N 4 в таблице 3, соответствующий изобретению, подвергался испытанию в опытах с животными и, таким образом, сравнивался с кремом Zovirax®, содержащим 40% по весу пропиленгликоля.

Испытание на животных 1.

Действие на вирусную инфекцию кожного герпеса у морских свинок.

Вирус HSU-1 был принят на эпидермис кожи спины 30 животных, при этом на каждом животном прививка была сделана в шести

местах. Спустя 40 ч после прививки на местах прививки заметны были оэдема и эритема, и было назначено лечение. Животные подвергались лечению дважды в день в течение шести дней с момента прививки при использовании 0,05 мл крема на место. Лечение осуществлялось беспорядочно и вслепую. Лечение животного N 1 в шести инфицированных местах может быть иллюстрировано следующим образом.

Крем Placebo □ □ Ацикловировый крем, соответствующий изобретению

Крем Zovirax® □ □ Крем Placebo

Крем Zovirax® □ □ Ацикловировый крем, соответствующий изобретению

Животные ежедневно обследовались до тех пор, пока инфицированные язвы на коже не заживались полностью (день 20), и язвы оценивались в соответствии со стадией их улучшения и регрессией посредством использования произвольной шкалы от 0 до 3.

После окончания испытаний эффективность каждого лечения была оценена следующим образом:

1) число дней, необходимое для заживания язвы, и

2) совокупная оценка язв спустя двадцать дней.

Результаты.

Число дней для окончания лечения (геометрически найденное значение) является следующим (см. табл. 3а).

Было найдено статистическое значение разницы между тремя лечениями ($p < 0.00001$).

Места, обработанные ацикловировым кремом, соответствующим изобретению, выявили наиболее быструю регрессию язв, затем следовали места, обработанные кремом Zovirax®, за которыми располагались места, подвергшиеся лечению кремом Placebo.

Совокупная оценка язв через двадцать дней (средние значения) была следующей (см. табл. 3в).

Было установлено статистическое значение разницы между тремя кремами для лечения - ($p < 0.00001$). Ацикловировый крем, соответствующий изобретению, выявил наиболее низкую оценку, за ним следовал крем Zovirax®, затем шел крем Placebo.

Заключение по результатам изучения воздействия кремов на инфекционный вирус кожного герпеса у морских свинок состоит в том, что проведенные исследования четко демонстрируют влияние ацикловирового крема на инфекционный вирус кожного герпеса у морских свинок. Что касается приведенных выше исследований по проницаемости кожи, то изучение показано, кроме того, корреляцию между результатами испытаний *in vitro* на человеческой коже и испытаниями *in vivo* на морских свинках, в которых ацикловировый крем, соответствующий изобретению, выявляет более быстрое проникновение в кожу *in vitro* и лучшее лечебное действие *in vivo* по сравнению с кремом Zovirax®.

Испытание на животных 2.

Изучение совокупного четырнадцатидневного кожного раздражения у кроликов.

Шесть кроликов в течение 14 дней обрабатывались ацикловировым кремом, соответствующим изобретению, кремом

Zovirax® и 2%-ным карбамидным кремом, которые наносились на выбритые спинки. Величина дозы соответствовала 0.05 мл на обработку в день. Кожная эритема оценивалась произвольно один раз в день с использованием следующей оценочной системы. Производилось также измерение толщины кожи ежедневно с использованием толщиномера (см. табл. 3с).

Градация при отсутствии эритемы была отнесена к оценке 1.

Результаты.

Совокупный показатель лечения оценивался в отношении эритемы. Максимальный получаемый показатель составлял 40. Полученные результаты представлены в таблице 4.

В трех случаях в местах, обработанных кремом Zovirax®, наблюдалось образование чешуйчатой кожи.

Лечение кремом Zovirax® приводит к значительно более высокому показателю раздражимости кожи по сравнению с ацикловировым кремом, соответствующим изобретению, и с 2%-ным карбамидным кремом ($p = 0.0002$).

Оценивался показатель раздражимости при лечении по отношению к изменению толщины кожи (вначале оценка осуществлялась для скопления жидкости). На основании этой оценки не был достигнут максимально возможный показатель. Результаты показаны в таблице 4. Не было установлено значительных различий, касающихся изменений толщины кожи ($p > 0.05$).

Изучение кожной раздражимости при использовании названных выше ацикловирсодержащих кремов, показывает, что крем, соответствующий изобретению, является значительно менее раздражающим по отношению к коже кролика по сравнению с кремом Zovirax®. Однако оба крема вызывают заметную кожную эритему по сравнению с карбамидным кремом, используемым как эталон, при этом карбамидный крем обычно использует смягчитель. Наиболее высокой оценкой для эритемы, полученной при изучении, была оценка 3, которая соответствует от средней до сильной эритемы. Так как кожа кролика характеризуется приблизительно четырехкратной проницаемостью по сравнению с проницаемостью человеческой кожи и не сравнима с покрытой человеческой кожей, в человеческой коже не происходит серьезных изменений.

Исследование на людях.

Двойное слепое перекрестное исследование III стадии, сравнивающее два аналогичных противовирусных препарата 86С (ацикловир-A/S GEA) в форме 5%-ного крема и Зовиракс® (ацикловир - Wellcome) в форме 5%-ного крема, проведенное у пациентов с рецидивирующим губным герпесом. Пациенты должны были перенести две атаки губного герпеса.

Тесты проникновения через кожу in vitro и модель кожи морской свинки, инфицированной вирусом простого герпеса-1, показали, что 86С обеспечивал существенно более короткий период заживления, в сравнении с Зовираксом® (ацикловиром) с разницей в полтора дня. С помощью этого

клинического исследования предполагалось установить, можно ли подтвердить эту разницу у пациентов, страдающих рецидивирующим губным герпесом.

Всего в исследование были включены 98 пациентов, 3 пациента выпали из него (у них не было атак, но они больше не хотели участвовать в исследовании), у 22 пациентов в течение всего исследования не было атак, у 11 пациентов была только 1 атака и у 62 пациентов завершились 2 атаки. Из этих 62 пациентов 2 пациента были недоступны для статистического анализа.

Пациентам рекомендовалось начать противовирусное лечение при самых ранних продромальных симптомах. Крем (86С или Зовиракс®, в зависимости от рандомизации) следовательно втирать 5 раз в день каждые 4 ч (оставляя 8 ч для сна) в течение 5 дней. При наличии поражения врач осматривал пациентов 4 раза. Первое посещение было в пределах первых 24 ч, а последнее посещение было после полного заживления. При этом посещении пациент возвращал неиспользованные тюбики препарата врачу и получал новый препарат для лечения второй атаки. Посещения врача повторялись во время второй атаки. Кроме оценки состояния врачом во время атаки пациенты должны были заполнить две анкеты.

Результаты.

Первичным параметром (I) было:

Время (в 12-часовых периодах), требовавшееся для полного заживления (по информации пациента).

Другим первичным параметром (II) было:

Предпочтение препарата пациентом. После лечения второго эпизода герпеса пациентов просили отдать предпочтение первому или второму препарату или отметить отсутствие разницы между двумя способами лечения.

Вторичными показателями эффективности были:

(III): Продолжительности продромальных симптомов.

(IV): Продолжительность субъективных симптомов (боль или жжение) в 12-часовых интервалах.

(V): Время до развития стадии язвочки (в 12-часовых интервалах).

(VI): Время до стадии развития корки (в 12-часовых интервалах).

(VII): Оценка боли и жжения в баллах.

(VIII): Размер поражения (в мм²).

(IX): Количество abortивных поражений.

Ни один из показателей первичной эффективности не показал существенной разницы. Для выявления разницы вторичных показателей эффективности (III) и (IX) было недостаточно пациентов. Между остальными вторичными показателями (IV, V, VI, VII, VIII) также не было никакой существенной разницы. В этом исследовании не было неблагоприятных эффектов. (Это относится ко всем 98 пациентам, включенным в испытание).

Заключение.

Между 5%-ным кремом 86С (ацикловир) и 5%-ным Зовиракс® (ацикловир) не было выявлено статистически достоверной разницы. Было показано, что оба препарата эффективны и безопасны при использовании (таблицы 6-7).

Ацикловировый крем, соответствующий

изобретению, может быть получен простым способом растворением веществ (консервантов), расположенных в разделе I таблицы 5, в очищенной воде (II) при нагревании до 80°C, после чего добавляется органический растворитель, содержащий глицеринформаль и, возможно, пропиленгликоль и триэтаноламин (III). Затем в смеси диспергируется ацикловир (V) и температура поддерживается в интервале между 57 и 63°C. Вещества, помещенные в разделе IV сплавляются вместе и смешиваются при названной температуре, после чего осуществляется эмульгирование с получением устойчивости эмульсии типа масло в воде. Заключительная эмульсия охлаждается до комнатной температуры при непрерывном перемешивании.

Формула изобретения:

1. Антивирусная фармацевтическая эмульсия типа масло в воде, содержащая 9-[(2-гидроксиэтокси)метил]гуанин (ацикловир), или его соль, или эфир в качестве активного вещества в непрерывной водной фазе, при этом названная фаза помимо названного активного вещества и диспергированной масляной фазы содержит смешивающийся с водой органический растворитель, в которой составной частью является многоатомный спирт, отличающийся тем, что эмульсия содержит 1,0 - 10,0% по весу ацикловира, или его соли, или эфира,

20,0 - 50,0% по весу органического растворителя, содержащего 5,0 - 50,0% по весу глицеринформалья, не более 29,0% по весу многоатомного спирта и 20,0 - 40,0% по весу воды, при этом названные проценты относятся к общему весу лекарственного средства.

2. Эмульсия по п.1, отличающаяся тем, что содержит 2,0 - 5,0% по весу ацикловира, или его соли, или эфира, 30,0 - 45,0% по весу растворителя и 20,0 - 35,0% по весу воды.

3. Эмульсия по п.2, отличающаяся тем, что содержит 5,0% по весу ацикловира, или его соли, или эфира, 40,0% по весу глицеринформалья и 20,0 - 30,0% по весу воды.

4. Эмульсия по п.2, отличающаяся тем, что содержит 5,0% по весу ацикловира, или его соли, или эфира, 20,0% по весу глицеринформалья, 20,0% по весу многоатомного спирта и 20,0 - 25,0 по весу воды.

5. Эмульсия по п.2, отличающаяся тем, что содержит 5,0% по весу ацикловира, или его соли, или эфира, 11,0% по весу глицеринформалья, 29,0% по весу многоатомного спирта и 20,0 - 25,0% по весу воды.

6. Эмульсия по любому из пп.1 - 5, отличающаяся тем, что многоатомный спирт представляет собой пропиленгликоль.

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Растворимость ацикловира в смесях глицеринформаль и воды:

Процент по объему глицеринформаль в воде	Растворимость ацикловира в мг/мл
0	1,17
10	1,63
25	2,64
50	4,37
80	4,67
75	4,15
90	2,97
100	3,27

Таблица 2

Растворимость ацикловира в смесях глицеринформаль, пропиленгликоля и воды:

Глицеринформаль/пропиленгликоль/вода г/г/мл	Растворимость ацикловира в мг/мл
0/40/20	3,44
11/29/20	4,71
20/20/20	4,60
30/10/20	5,20
40/0/20	5,79

Таблица 2а

Весовой процент глицеринформаль	Весовой процент пропиленгликоля	Весовой процент воды
1*	40	0
2*	30	0
3*	20	20
4*	11	28
5**	0	40
6***	0	40
7	0	40

* Кремы в основном одного и того же состава за исключением соотношения глицеринформаль/пропиленгликоль, однако крем № 2 дополнительно содержит приблизительно 10 вес.% воды, таким образом, все пять кремов содержат приблизительно 61% по весу водной фазы.

** Состав, соответствующий патенту ДК № 149191.

*** Крем Zovirax®

Таблица 3

Состав в весовом отношении

	1	2*	3*	4*	5*	6** Патент ДК № 149191	7***
Ацикловир	5	5	5	5	5	5	
Белый вазелин	12,65	12,65	12,65	12,65	12,65	12,5	
Жидкий парафин (парафиновое масло)	11,4	11,4	11,4	11,4	11,4	5,0	
Цетостеариловый спирт						6,75	
Моностеарат глицерина	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25		
Стеариновая кислота	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75		
Натрий леурил сульфат						0,75	
Триэтаноламин	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4		
Пропиленгликоль	0	0	20	28	40	40	
Глицеринформаль	40	30,0	20	11	0	0	
Очищенная вода	21,32	31,18	21,32	21,32	21,2	30,00	
Мет.-п.-гидроксибензоат	0,15	0,1	0,15	0,15	0,1		
Проп.-п.-гидроксибензоат	0,08	0	0,08	0,08	8		
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 3а

Лечение	Дни	Коэффициент отклонения
Ацикловиновый крем, соответствующий изобретению	6,8	0,38
Крем Zovirax®	8,5	0,31
Крем Placebo	10,5	0,21

Таблица 3в

Лечение	Оценка	95% надежности для интервала
Ацикловиновый крем, соответствующий изобретению	7,1	6,09 до 8,12
Крем Zovirax®	9,0	8,01 до 10,0
Крем Placebo	16,3	15,29 до 17,25

Таблица 3с

Образование эритемы и струпья язвы	Оценка
Эритема отсутствует	0
Очень слабая эритема (едва ощутимая)	1
Хорошоопределяемая эритема	2
От средней до сильной эритемы	3
Сильная эритема (свекольная краснота), вплоть до образования струпья (поражение по глубине)	4

Таблица 4

Показатели раздражимости в отношении эритемы и изменения толщины кожи.

Препарат	Эритема	Изменение в толщине кожи
5% ацикловиновый крем, соответствующий изобретению	15,0	0,148
5% крем Zovirax®	23,2	0,198
2% карбамидный крем	12,5	0,157

Таблица 5

Составы кремов в % по весу

Ацикловир	5	5	5	5	V
Белый вазелин	12,65	12,65	12,65	15	
Жидкий парафин (парафиновое масло)	11,4	11,4	11,4	6	
Cetomacrogol 1000				1,8	
Цетостеариловый спирт				7,2	
Моностеарат глицерина	5,25	5,25	5,25		
Стеариновая кислота	2,75	2,75	2,75		
Триэтаноламин	1,4	1,4	1,4		
Пропиленгликоль	28	20	0		
Глицеринформаль	11	20	40	40	
Очищенная вода	21,32	21,32	21,32	24,77	
Мет.-п.-гидроксибензоат	0,15	0,18	0,15	0,15	
Проп.-п.-гидроксибензоат	0,08	0,08	0,08	0,08	
	100,0g	100,0g	100,0g	100,0g	100,0g

Т а б л и ц а 6

Результаты статистического анализа (Н.Д.= статистически недостоверная разница.
N = количество пациентов, использованное для расчета)

Параметр	№	Разница между атаками	Разница между способами лечения	Доверительный интервал	Оценка эффекта лечения
1	2	3	4	5	6
(I):Время (в 12-часовых интервалах), требовавшееся для полного заживления	59	Н.Д. P=0,3751	Н.Д. P=0,7265	[0,8;1,25]	1,03
(II):Предпочтение препарата пациентом	59	-	Н.Д. P=0,4610	-	-
(IV):Продолжительность субъективных симптомов (в 12-часовых интервалах)	53	Н.Д. P=0,1181	Н.Д. P=0,3595	[0,79;1,31]	1,02
(V):Время до развития стадии язвочки (в 12-часовых интервалах)	26	перенос	Н.Д. P=0,6043	[0,74;1,65]	1,11
(VI):Время до стадии развития корки (в 12-часовых интервалах)	51	перенос	Н.Д. P=0,0637	[0,99;1,65]	1,26
(VII):Оценка боли и жжения в баллах	60	Предположение: эффект устойчивый	Н.Д. P=0,3120		
(VIII):Размер поражения (мм ²)	59	предположение: эффект устойчивый	Н.Д. P=0,4602		

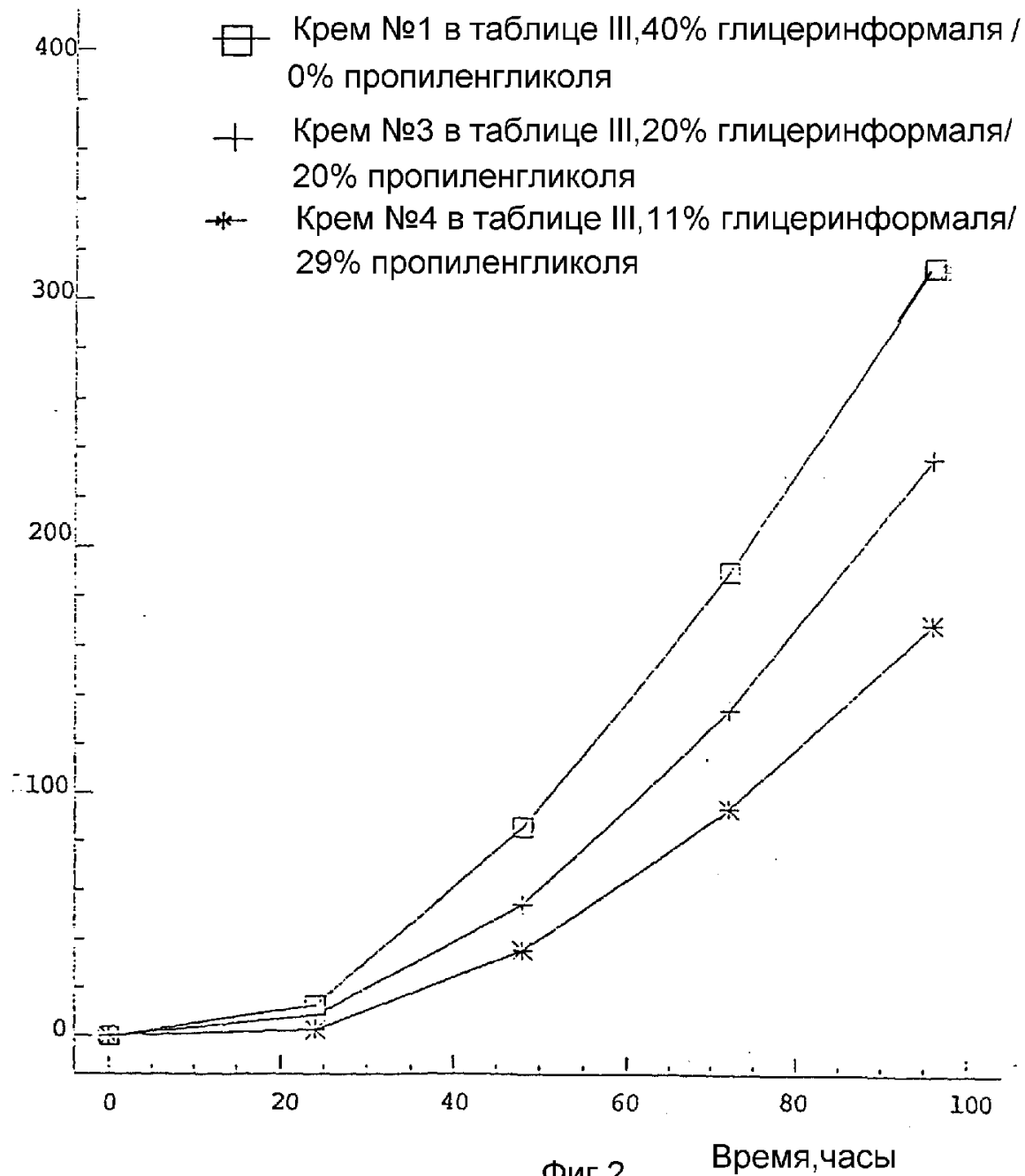
Т а б л и ц а 7

Влияние 5% крема 86С и 5% крема Зовиракс[®] на прогрессирование поражений
(N = количество пациентов, использованное для расчета)

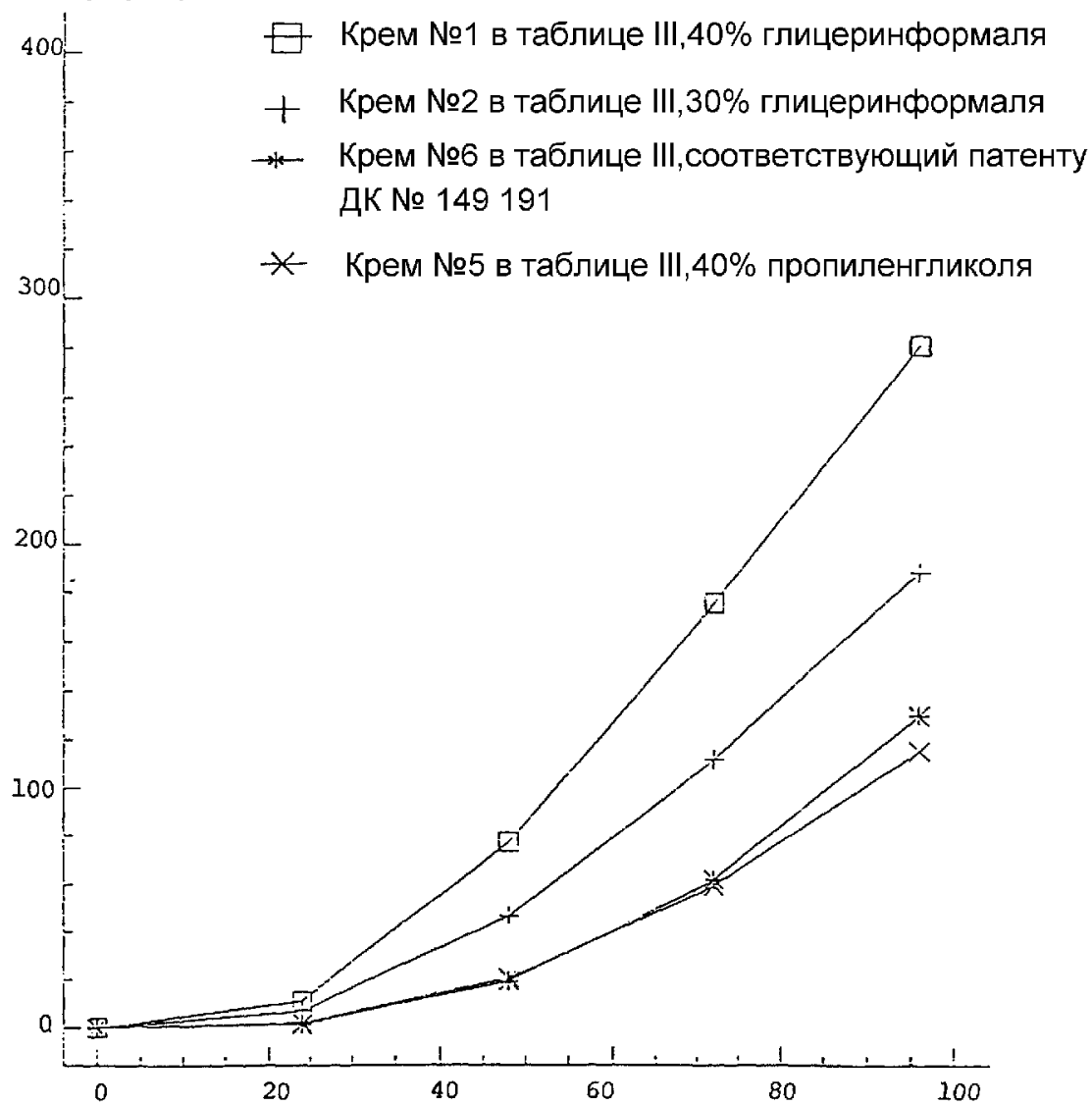
Показатель	N	5% крем 86С	5% крем Зовиракс [®]
Количество 12-часовых периодов до заживления	59	10,47(9,11-11,94)	10,12(8,85-11,59)
Количество 12-часовых периодов наличия субъективных симптомов	53	3,92(3,59-4,67)	3,71(3,13-4,41)
Количество 12-часовых периодов до образования язвочки	26	3,17(2,41-4,18)	3,50(2,71-4,53)
Количество 12-часовых периодов до образования корки	51	3,17(2,64-3,79)	4,04(3,35-4,85)

Средние значения представляют геометрические средние с 95% доверительным интервалом.

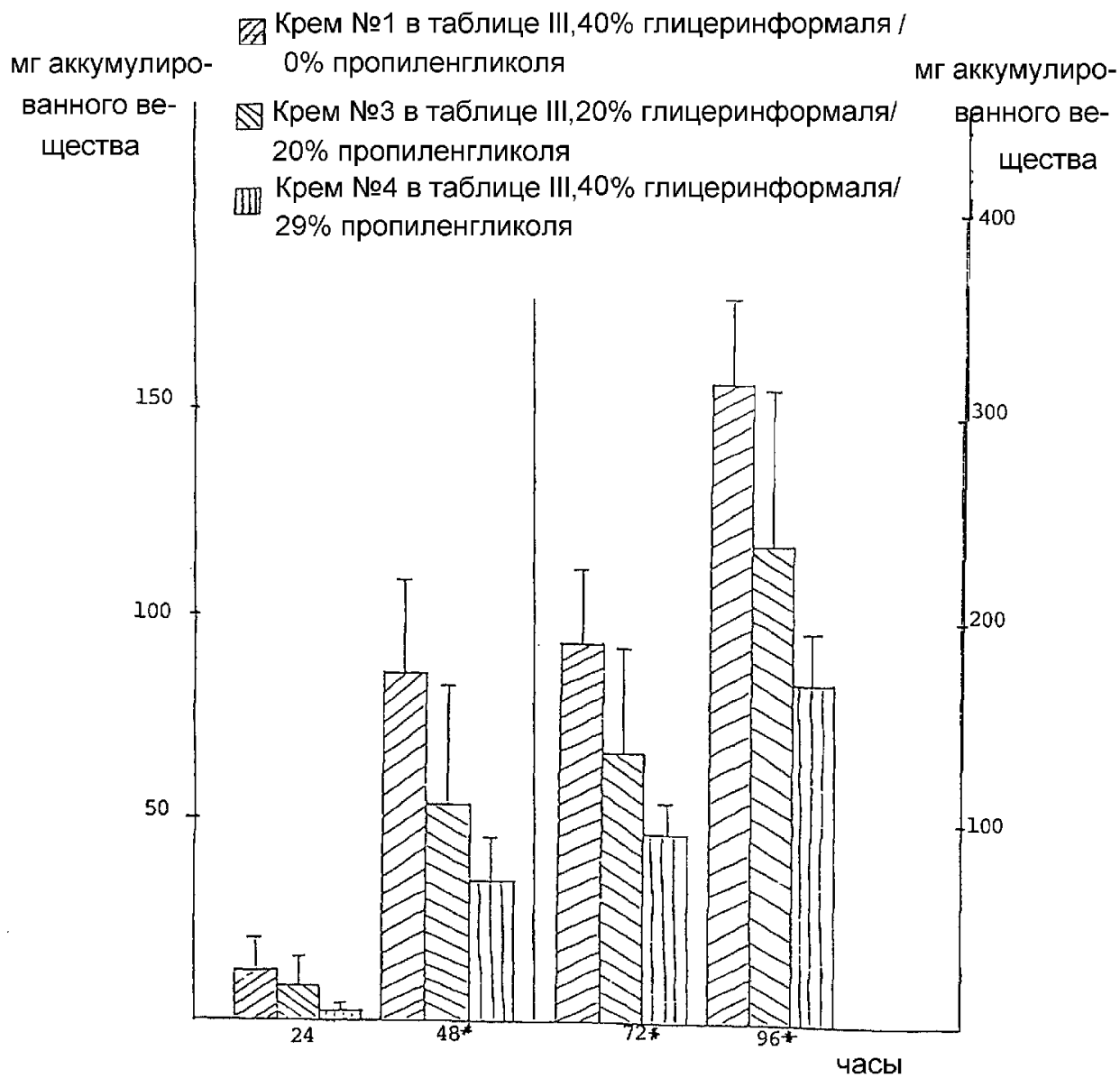
мг аккумулярованного вещества



мг аккумулярованного вещества



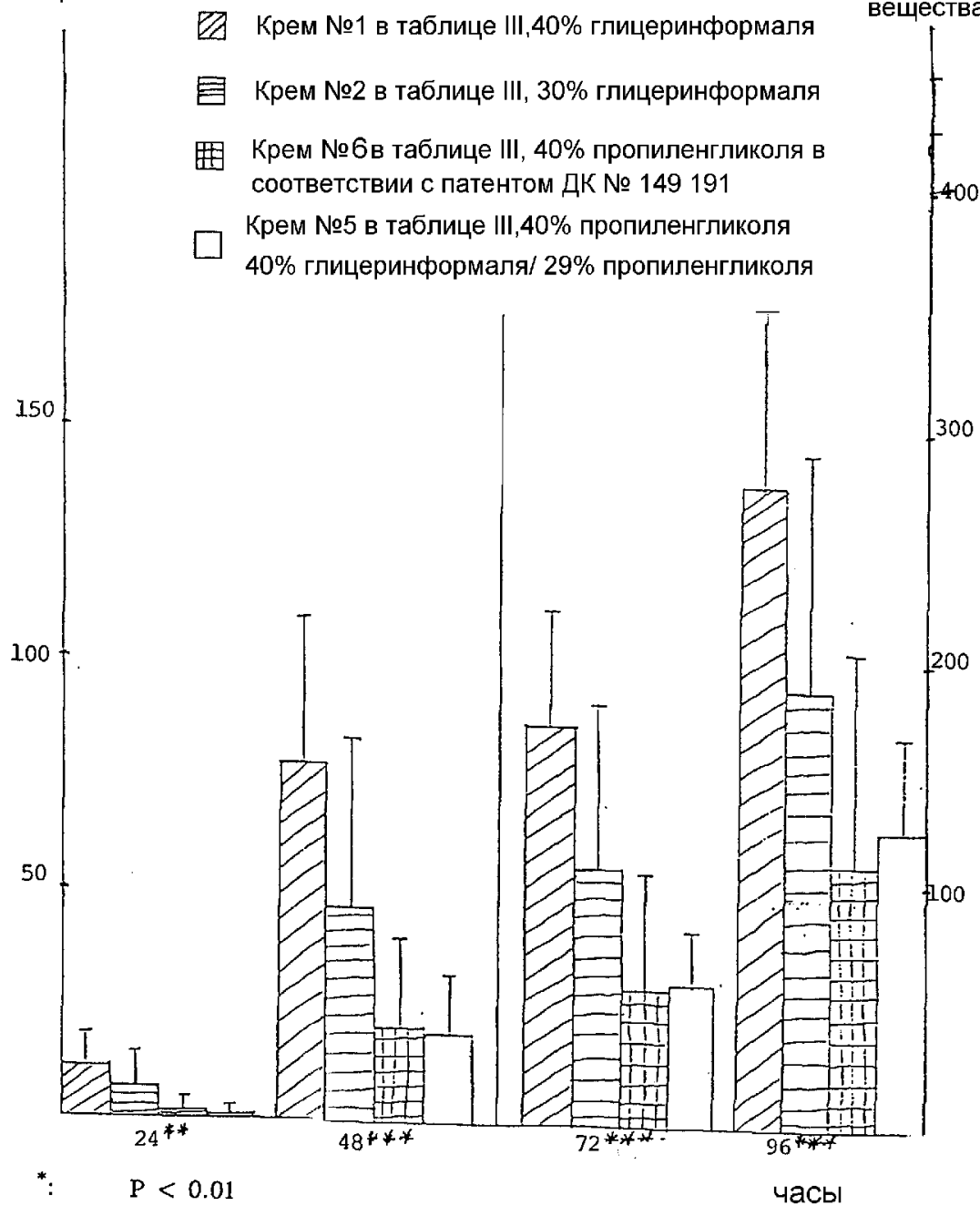
Фиг.3



Фиг.4

мг аккумулированного
вещества

мг аккумулированного
вещества



*: $P < 0.01$

***: $P < 0.001$

Фиг.5