



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 476 201** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 8/02 (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)
C08J 3/02 (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2010104872/05**, **01.07.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.07.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.07.2007 FR 0705049

(43) Дата публикации заявки: **20.08.2011** Бюл. № 23

(45) Опубликовано: **27.02.2013** Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR BURN INJURIES AUG 2007, vol.33, no.5, pages 642-648. BIOMATERIALS AUG 2007, vol.28, no.24, pages 3478-3488. WO 03/068281 A, 21.08.2003. US 2005/113773 A1, 26.05.2006. BIOMATERIALS DEC 2000, vol.21, no.24, pages 2589-2598. RU 37463 U1, 27.04.2004. RU 2021304 C1, 15.10.1994. RU 2247555 C1, 10.03.2005.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **12.02.2010**

(86) Заявка РСТ:
FR 2008/051214 (01.07.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/007635 (15.01.2009)

Адрес для переписки:

103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", пат.пов. И.С.Саломатиной, рег.№ 863

(72) Автор(ы):

**ЛОЖЬЕ Элизабет (СН),
ГУШЕ Франк (FR),
ПЕРРО Жан-Пьер (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

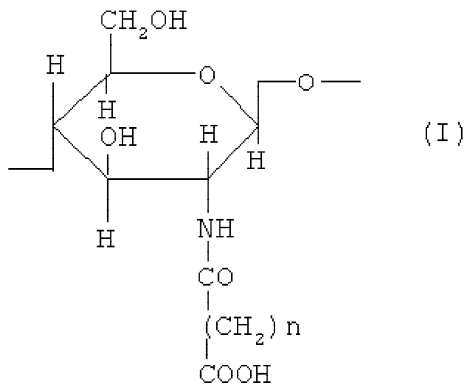
**БАЙОФАРМЕКС ХОЛДИНГ
ЛИМИТЕД (СН)**

(54) ГИДРОГЕЛЬ КАРБОКСИАЛКИЛАМИДА ХИТОЗАНА, ЕГО ПРИГОТОВЛЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В КОСМЕТОЛОГИИ И ДЕРМАТОЛОГИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к гидрогелю карбоксиалкиламида хитозана и может быть использовано для косметического и дерматологического лечения кожных ожогов. Гидрогель карбоксиламида хитозана,

обладающий рН, близким к уровню рН кожи и составляющий от 6,5 до 7,2, включает от 40 до 90% по молям групп N-карбоксиалкиламида D-глюкозамина из формулы (I)



где n представляет собой целое число от 1

до 8, от 60 до 10% по молям протонированных групп D-глюкозамина, и от 5 до 15% по молям групп N-ацетил-D-глюкозамина. Способ изготовления данного гидрогеля включает приготовление подкисленного раствора хитозана со степенью деацетилирования от 85 до 95%, реакцию полученной аддитивной соли хитозана с кислотой в водном растворе двухосновной органической кислоты и корректировку pH полученного раствора. Безводный продукт на основе карбоксиалкиламида хитозана, полученный путем дегидратации гидрогеля. 4 н. и 8 з.п. ф-лы, 1 ил.

RU 2476201 C2

RU 2476201 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 8/02 (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)
C08J 3/02 (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010104872/05, 01.07.2008**

(24) Effective date for property rights:
01.07.2008

Priority:

(30) Convention priority:
12.07.2007 FR 0705049

(43) Application published: **20.08.2011 Bull. 23**

(45) Date of publication: **27.02.2013 Bull. 6**

(85) Commencement of national phase: **12.02.2010**

(86) PCT application:
FR 2008/051214 (01.07.2008)

(87) PCT publication:
WO 2009/007635 (15.01.2009)

Mail address:

**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. I.S.Salomatinov, reg.№ 863**

(72) Inventor(s):

**LOZh'E Ehlizabet (CH),
GUShe Frank (FR),
PERRO Zhan-P'er (FR)**

(73) Proprietor(s):

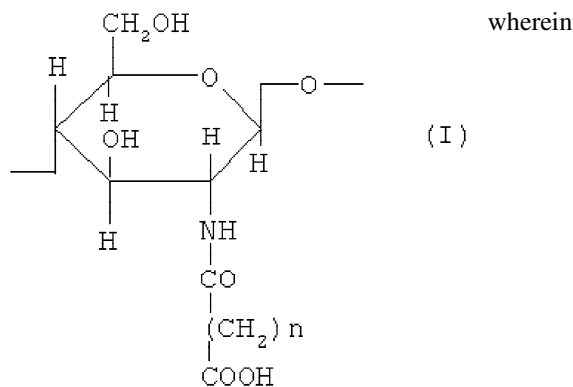
BAJOFARMEKS KhOLDING LIMITED (CN)

(54) CHITOSAN CARBOXYALKYLAMIDE HYDROGEL, PREPARING IT AND USING IN COSMETOLOGY AND DERMATOLOGY

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to chitosan carboxyalkylamide hydrogel and may be used for cosmetic and dermatological treatment of skin burns. Chitosan carboxyalkylamide hydrogel of pH close to that of skin and making 6.5 to 7.2 contains 40 to 90 mole % of the groups of N-carboxyalkylamide D-glucosamine of formula (I)



n represents an integer 1 to 8, 60 to 10 mole % of the protic groups of D-glucosamine, and 5 to 15 mole % of the groups of N-acetyl-D-glucosamine. A method for preparing said hydrogel involves preparing an acid solution of chitosan of a degree of acetylation of 85 to 95%, providing a reaction of

produced additive chitosan salt in an aqueous solution of diorganic acid and correcting pH of the prepared solution.

EFFECT: preparing the anhydrous product of

chitosan carboxyalkylamide prepared by hydrogel dehydration.

12 cl, 1 dwg

R U 2 4 7 6 2 0 1 C 2

R U 2 4 7 6 2 0 1 C 2

Настоящее изобретение относится к тиксотропному гидрогелю карбоксиалкиламида хитозана, предназначенному для косметического и дерматологического лечения кожных ожогов.

5 Наряду с целлюлозой хитин является одним из наиболее распространенных природных полимеров. Его можно получить, например, из наружного скелета некоторых ракообразных и насекомых. Хитин состоит из структурных групп N-ацетилглюкозамина, связанных между собой связями β -1,4. Хитозан является продуктом деацетилирования хитина путем гидролиза, при этом при гидролизе, по
10 меньшей мере, часть групп N-ацетилглюкозамина преобразуется в глюкозаминогруппы. Было решено обозначать термином «хитозан» хитин со степенью деацетилирования более 50%. Деацетилирование хитина обычно повышает растворимость полимера в воде, но это увеличение растворимости становится
15 зависимым от pH; говоря иными словами, хитозан с повышенной степенью деацетилирования растворим только в кислой среде, как правило, при pH ниже 6, когда протонирована достаточная часть его функциональных аминогрупп.

Давно известны прекрасная биосовместимость этих двух полимеров и биоразлагаемость хитина и, в меньшей степени, хитозана. Кроме того, были описаны
20 бактериостатические и фунгистатические свойства этих полимеров. Помимо этого, была установлена их способность стимулировать рубцевание поражений кожи, острых или хронических, поверхностных (эпидермических) или глубоких, то есть затрагивающих дерму.

Так, заявка на французский патент FR 2736835 раскрывает информацию о повязке
25 для хронических ран на основе хитина, степень деацетилирования которого, по меньшей мере, равна 40%. Эта повязка представляет собой прозрачный относительно жесткий гидрогель.

В международной заявке WO 03/068281 раскрывается информация о повязке на
30 основе не хитина, а хитозана, степень деацетилирования которого, по меньшей мере, равна 60%, предпочтительно составляет от 94 до 98%. Эта повязка также представляет собой пластинку толщиной от 1 до 10 мм, в известных случаях иммобилизованную на подложке, обладающую достаточной механической прочностью, чтобы с ней
35 можно было проводить манипуляции и накладывать на рану, которую требуется защищать и лечить.

И, наконец, в патенте US 6124273 раскрывается информация о гидрогеле на основе хитина сетчатой структуры, содержащего действующее вещество, в частности, протеин, предназначенный для высвобождения в поврежденную область.

40 Цель настоящего изобретения состояла в использовании известных свойств хитозана, способствующих рубцеванию, притом, что он будет представлен не в форме повязки на основе относительно жесткого гидрогеля, описанного в вышеназванных документах, которые отражают существующие современные технологии, а в форме
45 продукта, более простого в использовании, который несложно наносить на кожу, например, в форме крема или мази, так необходимого при обработке достаточно больших участков кожи. Такое использование позволит применять хитозан не только в качестве повязки медицинского назначения, но и для косметического лечения легких
50 поверхностных ожогов, образовавшихся, например, при продолжительном воздействии солнечных лучей.

В этой связи заявитель поставил перед собой задачу разработать тиксотропный гидрогель хитозана, то есть физический гель (в отличие от химического геля, в котором точки, формирующие сетчатую структуру, образованы ковалентной связью),

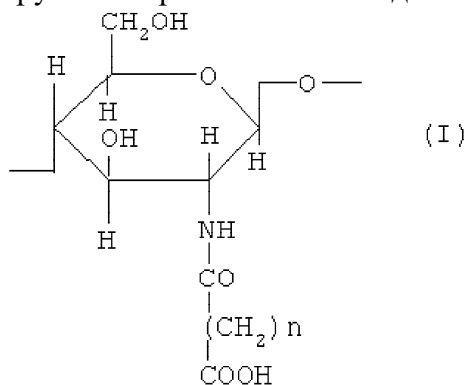
который в состоянии покоя обладает консистенцией геля, но при приложении усилия среза становится менее вязким, что позволяет его легко распределять по большим участкам кожи. рН этого гидрогеля должен быть довольно близок к рН кожи, предпочтительно составлять от 6,5 до 7,2. Действительно, если значения рН, выходящие за пределы указанного диапазона, вполне совместимы с применением средства на здоровой коже, то заявитель обнаружил, что быстрое и эффективное облегчение боли, вызванной поверхностными или глубокими ожогами, достигалось только за счет доведения рН продукта до значения, близкого к рН кожи.

При этом заявитель столкнулся с проблемой недостаточной растворимости хитозана с невысокой степенью деацетилирования в этом диапазоне рН. Действительно, при нейтрализации кислого раствора хитозана, при рН примерно от 5 до 6 образовывался осадок, и приготовление тиксотропного гидрогеля становилось невозможным.

Настоящее изобретение основано на открытии возможности приготовления тиксотропного гидрогеля, обладающего консистенцией крема или мази, имеющего рН, близкий к уровню рН кожи (рН=6,9), путем преобразования, по меньшей мере, 40%, предпочтительно, по меньшей мере, 50% функциональных аминогрупп глюкозаминных групп хитозана со степенью деацетилирования, по меньшей мере, 85%, в функциональные карбоксильные группы (COOH), заставляя их вступать в реакцию с ангидридом подходящей двухосновной карбоновой кислоты.

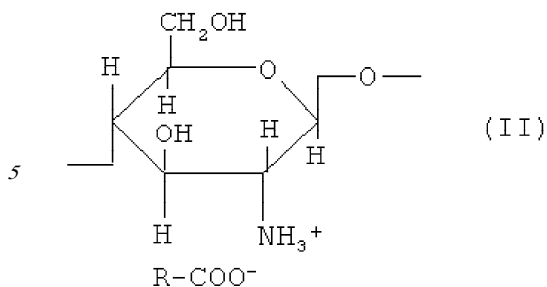
Следовательно, объектом настоящего изобретения является тиксотропный гидрогель карбоксиалкиламида хитозана, характеризующийся тем, что он имеет рН, близкий к рН кожи, составляющий от 6,5 до 7,2, предпочтительно от 6,8 до 7,0, а также тем, что упомянутый карбоксиалкиламид хитозана включает

- от 40 до 90% по молям, предпочтительно от 50 до 80% по молям, и, более конкретно, от 50 до 75% по молям, по отношению к общему числу групп (А) и (В), групп N-карбоксиалкиламида D-глюкозамина из формулы (I) (группы (А)),



где n представляет собой целое число от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 4, и, более конкретно, равное 2, или аддитивную соль физиологически приемлемого основания последнего,

- от 60 до 10% по молям, предпочтительно от 50 до 20% по молям, более конкретно, от 50 до 25% по молям, по отношению к общему числу групп (А) и (В), протонированных групп D-глюкозамина из формулы (II) (группы (В)),



10 в которой R представляет собой алкильный остаток с C_{1-4} , и
 - от 5 до 15% по молям, по отношению к общему числу групп (A), (B) и (C), групп N-ацетил-D-глюкозамина (группы (C)).

15 Как указано выше, такой гидрогель должен быть тиксотропным, то есть обладать вязкостью, которая в отсутствие усилий среза стремится к бесконечности, иначе говоря, гель не течет или течет очень медленно. При приложении усилий среза, например, при распределении по коже его вязкость уменьшается. Вязкость Брукфилда тиксотропного геля по изобретению, измеренная при помощи вискозиметра Брукфилда (игла №4, 30-60 об./мин, 20°C), предпочтительно составляет от 200 до 8000 сантипуаз, более конкретно, от 300 до 1000 сантипуаз.

20 Таким образом, хитозан, образующий гидрогель по настоящему изобретению, является аддитивной солью кислоты продукта ацелирования хитозана ангидридом двухосновной карбоновой кислоты с C_{3-10} . Кислота, используемая для окисления функциональных аминогрупп хитозана, которая не вступила в реакцию с ангидридом, является органической кислотой с формулой RCOOH, где R представляет собой алкильную группу с C_{1-4} . В качестве органической кислоты для этого окисления предпочтительно используется уксусная кислота, таким образом, R представлен метильной группой. Эта кислота обычно используется при растворении хитозана в воде перед реакцией с ангидридом кислоты и нейтрализации карбоксиалкиламида хитозана, полученного в качестве продукта реакции.

30 Для получения гидрогеля соответствующей консистенции концентрация карбоксиалкиламида хитозана предпочтительно составляет от 0,5 до 3% по массе, более конкретно, от 1 до 2% по массе. При концентрации ниже 0,5% обычно получают гель, обладающий слишком малой вязкостью, который течет даже при отсутствии усилий среза, а при концентрации свыше 3% по массе получают слишком жесткие гели типа тех, которые были описаны в документах FR 2736835 и WO 03/068281, и которые не поддаются распределению по большим участкам поверхности кожи.

40 Очевидно, что адекватные концентрации карбоксиалкиламида хитозана, указанные выше, зависят от средней молекулярной массы используемых производных хитозана. Чем больше масса полимера, тем меньшая концентрация требуется для получения подходящей консистенции.

45 Карбоксиалкиламиды хитозана, образующие гидрогель по изобретению, как правило, имеют среднюю молекулярную массу от 10000 до 800000 Дальтон, предпочтительно от 50000 до 200000 Дальтон.

50 Эта молекулярная масса может быть уменьшена при приготовлении гидрогеля за счет обработки водной суспензии или подкисленного раствора хитозана перекисью водорода.

Гидрогель по настоящему изобретению предпочтительно содержит помимо воды структурирующую добавку, выбранную из числа многоатомных спиртов и предназначенную для содействия хорошему распределению геля по поверхности кожи.

Гидрогель по изобретению содержит, по меньшей мере, один многоатомный спирт предпочтительно от 0,1 до 40% по массе, более конкретно от 0,1 до 20% по массе. Предпочтительным многоатомным спиртом является глицерин.

5 Гидрогель карбоксиалкиламида хитозана по настоящему изобретению оказывает мгновенное обезболивающее действие, возможно за счет эффекта гидратации и охлаждения, а также за счет отсутствия каких бы то ни было раздражающих свойств, обусловленных кислым или щелочным уровнем pH. Это обезболивающее действие можно усилить и/или продлить за счет синергического эффекта путем включения в
10 гидрогель по изобретению экстракта *Calendula officinalis* - растения, известного своими свойствами способствовать рубцеванию. Заявитель получил прекрасные результаты, применяя водно-глицериновый экстракт *Calendula officinalis* в концентрации от 0,2 до 0,5%.

15 В перспективе косметического использования гидрогеля и продукта его дегидратации и особенно в перспективе дерматологического использования вышеназванного продукта дегидратации желательно обладать стерильными образцами гидрогеля, совместимыми с фармацевтическим применением. Стерилизация гидрогеля проводится предпочтительно в автоклаве или путем облучения
20 стерилизующим излучением, например, достаточной дозой гамма-излучения.

В конкретном способе реализации настоящего изобретения гидрогель расфасовывают в форме разовых доз для предотвращения бактериального заражения в результате продолжительного хранения после открытия упаковки.

25 Кроме того, объектом настоящего изобретения является способ приготовления гидрогеля такого, какой описан выше. Этот способ включает перечисленные ниже последовательные этапы:

этап 1 - приготовление подкисленного водного раствора хитозана со степенью деацетилирования от 85 до 95%, при этом pH указанного раствора находится в
30 пределах от 4,5 до 5,5 и корректируется путем добавления органической кислоты, имеющей формулу R-COOH, где R представляет собой алкильную группу с C₁₋₄, предпочтительно металльную группу,

этап 2 - реакция полученной таким образом аддитивной соли хитозана с кислотой в
35 водном растворе с 0,5-1 моль на моль групп D-глюкозамина (групп (B)) ангидрида двухосновной органической кислоты, имеющей формулу HOOC-(CH₂)_n-COOH, где n представляет собой целое число от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 4, и, более конкретно, равное 2, затем

этап 3 - корректировка pH полученного таким образом реакционного раствора
40 путем добавления физиологически приемлемого основания, пока pH не окажется в диапазоне от 6,5 до 7,2.

Концентрация хитозана в растворе на этапе 1 составляет предпочтительно от 5 до 150 г/л, более конкретно от 10 до 50 г/л. По предпочтительному способу реализации соответствующее количество деацетилированного хитозана в форме порошка
45 переводят в состояние суспензии в очищенной воде при перемешивании и медленно добавляют органическую кислоту, предпочтительно в количестве эквимольном числу глюкозаминных групп. Этот этап, который выполняют предпочтительно при температуре окружающей среды, может продолжаться несколько десятков минут.
50 Один из вариантов этого этапа заключается в том, что сначала подкисляют воду добавлением соответствующего количества кислоты, а затем вводят хитозан.

После или перед этим этапом растворения путем подкисления можно добавлять небольшое количество перекиси водорода, предназначенного при необходимости для

уменьшения молекулярной массы хитозана за счет окислительного разделения макромолекулярного скелета. Количество перекиси водорода предпочтительно составляет от 0,01% до 0,03%.

5 Реакцию ангидрида двухосновной кислоты проводят предпочтительно при температуре от 20°C до 30°C при перемешивании в течение периода времени, составляющего, например, от 45 минут до 90 минут. Ангидрид можно добавлять за два или за несколько раз, и в промежутке между добавлениями раствор можно 10 нейтрализовать введением основания. После добавления ангидрида и после того, как его большая часть вступила в реакцию, раствор постепенно нейтрализуют разбавленным раствором основания, например, разбавленным раствором соды или поташа, следя за тем, чтобы не вызвать выпадения хитозана в осадок при слишком быстром добавлении основания. Полученный таким образом продукт является 15 гидрогелем по изобретению, и необходимость в дальнейших этапах его обработки или концентрации отсутствует.

Кроме того, объектом настоящего изобретения является использование гидрогеля на основе карбоксиалкиламида хитозана, описанного выше, для косметического 20 лечения ожогов первой степени и немокнущих ожогов, то есть поверхностных ожогов второй степени путем накладывания упомянутого гидрогеля на зону ожога. Гидрогель применяют путем простого нанесения на поверхность пораженных участков кожи, один или несколько раз в день до исчезновения повреждения. Речь не идет о дерматологическом лечении, поскольку гидрогель применяется на ожогах 25 первой степени или на немокнущих ожогах второй степени, действует исключительно на уровне эпидермиса и не соприкасается с лежащей ниже дермой.

Косметическая композиция, содержащая гидрогель по изобретению, может включать помимо него другие косметически активные вещества или добавки, в частности, такие как ароматизаторы, красители, структурирующие вещества.

30 В ходе исследований по созданию описанного выше гидрогеля заявитель установил, что гидрогель может быть обезвожен известными способами, такими как лиофилизация, распыление и высушивание распылением, и что безводный продукт можно использовать в неизменном состоянии без предварительного восстановления путем добавления воды для косметических целей на ожогах первой степени или на 35 немокнущих ожогах второй степени, и его дополнительное преимущество заключается в том, что он прекрасно подходит для дерматологического использования на мокнущих ожогах, то есть на глубоких ожогах второй степени и ожогах третьей степени.

40 Действительно, продукт дегидратации гидрогеля при условии, что он имеет достаточно тонкий гранулометрический состав, легко наносится на кожу, как и гидрогель, из которого он был приготовлен, оказывает обезболивающее действие и способствует рубцеванию. Удивительным образом, продукты дегидратации гидрогеля по изобретению по всей вероятности проникают в кожу, не оставляя видимых следов.

45 Таким образом, объектом настоящего изобретения является также безводный продукт на основе карбоксиалкиламида хитозана, полученный путем дегидратации описанного выше гидрогеля. Способом дегидратации может быть любой известный способ дегидратации путем испарения воды из композиции под вакуумом и/или при 50 нагревании. Заявитель получил продукты отличного качества путем лиофилизации или высушивания распылением, и, следовательно, способ дегидратации предпочтительно должен быть выбран из двух последних.

Объектом настоящего изобретения является также упомянутый безводный продукт

в качестве лекарственного средства и в качестве медицинского приспособления предпочтительно для местного применения и предназначенный предпочтительно для лечения глубоких мокнущих ожогов второй степени и ожогов третьей степени.

И, наконец, объектом настоящего изобретения является косметическая композиция и дерматологическая композиция, содержащая описанный выше безводный продукт.

Пример 1

Способ приготовления гидрогеля карбоксиалкиламида хитозана по изобретению

В бак объемом 50 литров наливают 36 литров очищенной воды и к ней медленно добавляют при перемешивании со скоростью от 2000 до 3000 оборотов в минуту 926,6 г порошка хитозана Китомер (Kitomer) (Маринар - Marinard) со степенью деацетилирования 94,4% и влажностью 2,87%. Спустя четверть часа перемешивания в бак добавляют 319 г уксусной кислоты (приблизительно 1 молярный эквивалент по отношению к числу глюкозаминных групп хитозана) и продолжают перемешивать при температуре окружающей среды в течение нескольких минут. Затем добавляют 0,1 г 30% H_2O_2 и оставляют смесь в покое примерно на 1 час. После этого к смеси добавляют при интенсивном перемешивании около 133 г янтарного ангидрида (около 0,30 молярного эквивалента по отношению к числу глюкозаминогрупп хитозана) и продолжают перемешивать в течение примерно 30 минут. Полученный раствор постепенно нейтрализуют путем медленного добавления при перемешивании и в течение примерно 15 минут около 160 г соды, растворенной в 1,5 литрах воды. Повторяют этап добавления янтарного ангидрида и нейтрализации, следя за тем, чтобы рН раствора не выходил за пределы намеченного окончательного уровня, составляющего от 6,5 до 7,2.

После выполнения описанных выше операций получают около 39 литров геля, готового к употреблению или готового к обработке посредством этапа дегидратации.

Пример 2

Способ приготовления водно-глицеринового геля, содержащего экстракт календулы Смешивают 1,5 литра водно-глицеринового экстракта *Calendula officinalis* с 3,5 литрами глицерина, соответствующего требованиям Европейской Фармакопеи, затем приливают 6 литров воды. Полученный таким образом раствор смешивают с 39 литрами гидрогеля, приготовленного в примере 1.

Затем полученный таким образом продукт подвергают облучению гамма-излучением при 25 кГр.

Пример 3

Лечение глубоких ожогов второй степени продуктом дегидратации, полученным на основе гидрогеля

Стерильный порошок, полученный при распылении гидрогеля, приготовленного согласно описанию в примере 1, состоящий из сферических частиц размером от 10 до 30 мкм, наносили на три глубоких ожога второй степени, вызванные лазерным лечением, на тыльной стороне кисти. Ожоги были приблизительно 5 мм в диаметре. Четвертый контрольный ожог, идентичный трем другим, не получал никакого лечения.

На рубцевание контрольного не обрабатываемого ожога до его исчезновения ушло от трех до четырех недель.

Три ожога, которые обрабатывали по 6 раз в первый день и по 2 раза в течение следующего дня, не имели признаков воспаления спустя 48 часов, и через 4 дня стали незаметными. Боль исчезла с момента первого нанесения.

На чертеже показана фотография тыльной части кисти через 48 часов, слева

контрольный ожог, справа три обработанных ожога.

Пример 4

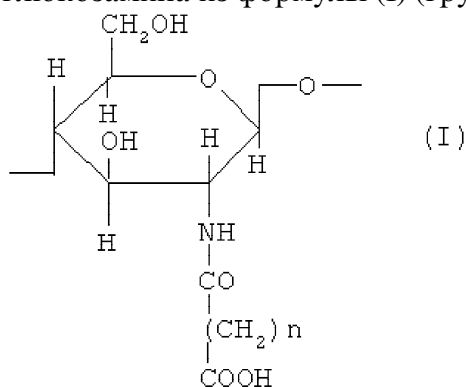
Лечение ожога первой степени гидрогелем

Обрабатывали тыльную сторону кисти, ошпаренную кипящей водой (ожог первой степени), путем нанесения гидрогеля из примера 1 сразу после ожога (менее чем через 5 минут), затем примерно через полчаса и еще раз спустя 2 часа.

Боль прекратилась после первой обработки. Кисть оставалась покрасневшей примерно в течение 6 часов. На следующий день никаких следов ожога не осталось.

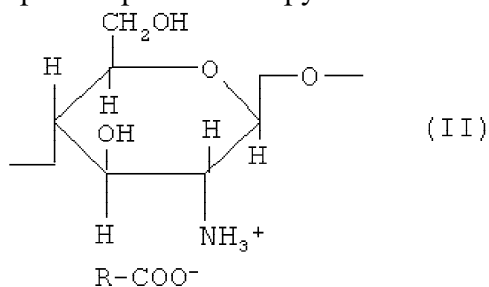
Формула изобретения

1. Гидрогель карбоксиалкиламида хитозана, характеризующийся тем, что он имеет рН, близкий к уровню рН кожи, составляющий от 6,5 до 7,2, а также тем, что упомянутый карбоксиалкиламид хитозана включает от 40 до 90% по молям, предпочтительно от 50 до 80% по молям, и более конкретно от 50 до 75% по молям по отношению к общему числу групп (А) и (В) групп N-карбоксиалкиламида D-глюкозамина из формулы (I) (группы (А))



где n представляет собой целое число от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 4, и более конкретно равное 2, или аддитивную соль физиологически приемлемого основания последнего,

- от 60 до 10% по молям, предпочтительно от 50 до 20% по молям, более конкретно от 50 до 25% по молям по отношению к общему числу групп (А) и (В) протонированных групп D-глюкозамина из формулы (II) (группы (В))



в которой R представляет собой алкильный остаток с C₁₋₄, и

- от 5 до 15% по молям по отношению к общему числу групп (А), (В) и (С) групп N-ацетил-D-глюкозамина (группы (С)).

2. Гидрогель по п.1, характеризующийся тем, что R представлен метильной группой.

3. Гидрогель по п.1, характеризующийся тем, что он имеет рН от 6,8 до 7,0.

4. Гидрогель по п.1, характеризующийся тем, что концентрация карбоксиалкиламида хитозана составляет от 0,5 до 3% по массе, предпочтительно от 1 до 2% по массе.

5. Гидрогель по п.1, характеризующийся тем, что содержит, кроме того, по меньшей мере, один многоатомный спирт, предпочтительно глицерин, от 0,1 до 40% по массе, предпочтительно от 0,1 до 20% по массе.

6. Гидрогель по п.1, характеризующийся тем, что он дополнительно содержит водно-глицериновый экстракт *Calendula officinalis*.

7. Гидрогель по п.1, характеризующийся тем, что является стерильным.

8. Гидрогель по п.1, характеризующийся тем, что его расфасовывают в форме разовых доз.

9. Способ изготовления гидрогеля по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся тем, что он включает перечисленные ниже последовательные этапы

- приготовление подкисленного водного раствора хитозана со степенью деацетилирования от 85 до 95%, при этом рН указанного раствора находится в пределах от 4,5 до 5,5, полученного путем добавления органической кислоты, имеющей формулу R-COOH, где R представляет собой алкильную группу с C₁₋₄, предпочтительно метильную группу,

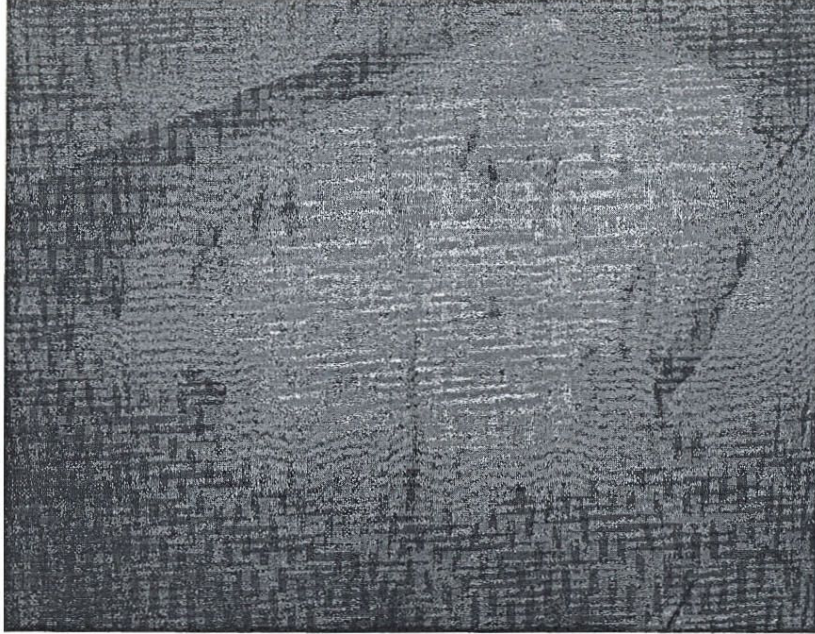
- реакция полученной таким образом аддитивной соли хитозана с кислотой в водном растворе с 0,5-1 моль на моль групп D-глюкозамина (групп (B)) ангидрида двухосновной органической кислоты, имеющей формулу HOOC-(CH₂)_n-COOH, где n представляет собой целое число от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 4, и более конкретно равное 2, затем

- корректировка рН полученного таким образом реакционного раствора путем добавления физиологически приемлемого основания, пока уровень рН не окажется в диапазоне от 6,5 до 7,2.

10. Применение гидрогеля по любому из пп.1-8 для косметического лечения ожогов первой степени и поверхностных немокнущих ожогов второй степени путем накладывания упомянутого гидрогеля на зону ожога.

11. Безводный продукт на основе карбоксиалкиламида хитозана, полученный путем дегидратации гидрогеля по любому из пп.1-8, при этом способ дегидратации предпочтительно выбирается из числа лиофилизации и высушивания распылением.

12. Безводный продукт по п.11 в качестве лекарственного средства, предпочтительно в качестве лекарственного средства, предназначенного для лечения глубоких мокнущих ожогов второй степени и ожогов третьей степени.



Фиг. 1