РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 742 331** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 38/48 (2020.08); A61K 47/26 (2020.08); A61K 47/36 (2020.08); A61P 17/02 (2020.08)

(21)(22) Заявка: **2018140053, 30.01.2017**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.01.2017

Дата регистрации:
04.02.2021

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
18.04.2016 US 62/323,812

(45) Опубликовано: **04.02.2021** Бюл. № **4**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **19.11.2018**

(86) Заявка PCT:
IL 2017/050110 (30.01.2017)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2017/183018 (26.10.2017)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(72) Автор(ы):
ЛОЗИНСКИ Евгения (IL),
ГЕБЛИНГЕР Дафна (IL),
БАРТФЕЛЬД Дебора Хана (IL),
АСКУЛАЙ Эйлон (IL)

(73) Патентообладатель(и):
МЕДИВУНД ЛТД (IL)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2006054309 A2, 26.05.2006. WO 2013011514 A1, 24.01.2013. RU 2241489 C2, 10.12.2004. CN 105213107 A, 06.01.2016. US 20090010910 A1, 08.01.2009. WO 2010038231 A1, 08.04.2010.**

RU 2742331 C1

RU 2742331 C1

(54) СПОСОБЫ ОЧИЩЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины и фармацевтики, а именно к способам и составам для очищения ран. Способ очищения раны включает топическое нанесение на место раны у субъекта, нуждающегося в указанном лечении, терапевтически эффективного количества очищающего состава согласно схеме, включающей до десяти нанесений в течение промежутка времени до четырех недель, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение четырех часов для каждого нанесения. При этом очищающий состав содержит: (a) композицию в высушенной или порошкообразной форме, содержащую смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31), водорастворимый гелеобразующий агент, представляющий собой природный полисахарид, выбранный из группы, состоящей из галактоманнана, глюкоманнана и их комбинации, антиагрегационный агент и регулирующий pH агент; и (b) воду, причем перед применением композицию (a) смешивают с водой (b) для получения очищающего состава, представляющего собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от 2000000 до 8500000 сантипуаз (сП), измеренной с помощью абсолютного вискозиметра, и pH в диапазоне от 6,0 до 8,0. Количество белков в очищающем составе варьируется от 0,5 до 5,5% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава. Группа

изобретений обеспечивает полное очищение струпа на хронических ранах, в короткие сроки обеспечивая достаточное высвобождение протеолитических ферментов из гидрогеля к месту раны в отсутствие по существу заметных повреждений здоровых тканей, окружающих рану при нанесении состава на рану несколько раз. 2 н. и 29 з.п. ф-лы, 4 ил., 1 табл., 3 пр.

RU 2742331 C1

RU 2742331 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 742 331** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 38/48 (2020.08); A61K 47/26 (2020.08); A61K 47/36 (2020.08); A61P 17/02 (2020.08)

(21)(22) Application: **2018140053, 30.01.2017**

(24) Effective date for property rights:
30.01.2017

Registration date:
04.02.2021

Priority:
(30) Convention priority:
18.04.2016 US 62/323,812

(45) Date of publication: **04.02.2021** Bull. № **4**

(85) Commencement of national phase: **19.11.2018**

(86) PCT application:
IL 2017/050110 (30.01.2017)

(87) PCT publication:
WO 2017/183018 (26.10.2017)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOKS-1125

(72) Inventor(s):
LOZINSKI Evgeniya (IL),
GEBLINGER Dafna (IL),
BARTFELD Debora Khana (IL),
ASKULAJ Ejlon (IL)

(73) Proprietor(s):
MEDIVUND LTD (IL)

RU 2742331 C1

RU 2742331 C1

(54) METHODS FOR PURIFICATION OF CHRONIC WOUNDS

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to methods and compositions for cleaning wounds. Method of wound cleaning involves topical application of a therapeutically effective amount of a cleaning composition according to the scheme to the wound in the subject in need of the above treatment, including up to ten applications for a period of time to four weeks, wherein the cleansing composition is left in contact with the wound point for at least four hours for each application. Cleansing composition contains: (a) a dried or powdered composition containing a mixture of proteolytic enzymes, obtained from bromelain and containing bromelain from stem (EC 3.4.22.32) and ananain (EC 3.4.22.31), a water-soluble gelling agent which is a natural polysaccharide, selected from a group consisting of galactomannan, glucomannan and combinations thereof, an anti-aggregation agent and a pH-regulating agent; and (b) water, wherein prior to use, composition (a) is mixed with water (b) to obtain a cleaning composition, which is a homogeneous hydrogel with a viscosity in range of 2,000,000 to 8,500,000 centipoise (cP), measured by means of absolute viscometer, and pH in range from 6.0 to 8.0. Amount of proteins in the cleansing composition varies from 0.5 to 5.5 % (w/w) of the total weight of the cleansing composition.

EFFECT: group of inventions provides complete cleansing of the scab on the chronic wounds, in a short period of time providing sufficient release of proteolytic enzymes from the hydrogel to the wound point in the absence of essentially noticeable damages of healthy tissues surrounding the wound when applying the composition to the wound several times.

31 cl, 4 dwg, 1 tbl, 3 ex

RU 2742331 C1

RU 2742331 C1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам очищения ран. В частности, настоящее изобретение относится к способам очищения хронических ран, включающим топическое нанесение на место раны очищающего состава, содержащего смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина, и водорастворимый гелеобразующий агент, причем очищающий состав наносят на место раны до десяти раз в течение промежутка времени до четырех недель, благодаря чему обеспечивают очищение хронических ран.

Уровень техники

Хронические или трудноизлечимые раны представляют собой распространенное заболевание, поражающее миллионы людей ежегодно. Большинство хронических ран вызваны местной или генерализованной сосудистой недостаточностью, уменьшающей кровоток в коже и подкожной ткани. Наиболее распространенные типы хронических или трудноизлечимых ран включают: пролежневые язвы (пролежни), диабетические язвы, артериальные язвы, венозные язвы и послеоперационные/посттравматические язвы, или комбинацию указанных вариантов.

Хронические раны приводят к тяжелому повреждению кожи. Это повреждение может захватывать всю толщу кожи, и часто может распространяться на нижележащие ткани. Поврежденная кожа утрачивает анатомическую организацию, свойственную здоровой коже, роговой слой по меньшей мере частично разрушается, из-за чего внутренние слои кожи больше не защищены от воздействий внешней среды. Кроме того, поврежденная кожа обычно содержит струп, пораженные болезнью и/или аномальные клетки, которые необходимо удалить для обеспечения возможности заживления. Если струп остается на месте, это расширяет и углубляет повреждение, которое распространяется на соседние неповрежденные ткани. Струп также служит средой роста бактерий и источником инфекции, заражения и сепсиса, который может быть опасен для жизни.

Проводились исследования для изучения состава и структуры струпа и некротической ткани в хронических ранах, которые выявили, что он состоит из множества белковых соединений, представляющих собой белки внеклеточного матрикса и продукты разложения аутолитического очищения раны. Указанные исследования показали, что очищение хронических ран, по-видимому, требует множества специфических ферментов для разрушения различных составляющих нежизнеспособных и некротических тканей в хронических ранах.

Удаление струпа, пораженных болезнью и/или аномальных клеток, также известное как «очищение раны» (удаление омертвевших частей и инородных тел), осуществляют хирургическим путем, механическими средствами (смена повязок, промывание), при помощи аутолитических процедур (повязки, способствующие мацерации) или при помощи ферментных средств. Хирургическое вмешательство представляет собой одну из наиболее распространенных методик очищения, при котором небольшие некротические участки вырезают из поврежденной кожи. Указанный способ ограничен небольшими не соприкасающимися поверхностями. Также он включает удаление больших частей здоровой ткани, которые, если их сохранить, могли бы служить источником естественных процессов заживления. Хирургические процедуры также более дорогие и требуют медицинских ресурсов.

Ферментное очищение обладает преимуществами по сравнению с механическим и хирургическим очищением, которые главным образом заключаются в меньшей болезненности, большей избирательности и отсутствии необходимости в помощи опытного медицинского персонала. Применение протеолитических ферментов для очищения ран хорошо известно в данной области техники. Указанные ферменты

включают ферменты, выделенные из бактерий, и ферменты, обнаруженные в растительных источниках, таких как папайя (папаин), инжир (фицин) и ананас (бромелаин). Гидролитические ферменты, полученные из растения ананаса, которые подходят для расщепления, разложения и отделения нежизнеспособной ткани, в частности, струпа, от жизнеспособной ткани, в организме млекопитающего, описаны, в числе прочего, в патентах США №№4197291; 4226854; 4307011; 4329430 и 5830739.

Степень терапевтической активности, получаемой в результате топического нанесения протеолитических ферментов, зависит, в числе прочего, от собственных каталитических характеристик ферментов. Основная проблема, связанная с топическим применением композиций, содержащих протеолитические ферменты, заключается в том, что каталитическая активность ферментов быстро снижается из-за обычно низкого pH в области повреждения, адсорбции молекул фермента на раневой поверхности и/или на поверхности повязки, и ингибирования ферментативной активности фрагментами, содержащимися в экссудате из раны. Следовательно, затрудняется получение стабильных ферментных составов.

В настоящее время на рынке продается несколько мазей для очищения струпа, таких как мазь Santyl®. Эти мази обычно наносят ежедневно в течение нескольких месяцев для достижения желаемого очищения ран.

В патенте США №4668228 на имя Bolton et al. описаны очищающие повязки, содержащие протеолитический фермент, подходящий для очищения струпа и некротической ткани, например, субтилизин, бромелаин, в сухой порошкообразной форме на поверхности клеевой массы на окклюзивной или полуокклюзивной хирургической клейкой ленте. Согласно патенту США №4668228, когда очищающую повязку накладывают на обожженную поверхность, вода из раны, которая не может проникнуть через подложку окклюзивной ленты, активирует очищающие ферменты.

В патенте США №4784653 на имя Bolton et al. описана абсорбирующая клейкая повязка для применения при лечении ран типа язв и ожогов, которая содержит трехслойную конструкцию типа сэндвича, содержащую окклюзивную пленку в качестве внешнего слоя, абсорбирующий слой волокон в качестве среднего слоя и липкий во влажном состоянии клей в качестве внутреннего слоя, обращенного к ране, который изготовлен из акрилового полимера, обладающего одновременно гидрофильными и гидрофобными характеристиками. Согласно патенту США №4784653, при желании в адгезивную массу можно вводить очищающий фермент.

В патенте США №5271943 на имя Bogart et al. описаны терапевтические гели, имеющие минимальный предел текучести около 800 пуаз и максимальную кажущуюся вязкость примерно 100000 спз, и представляющие собой гели, содержащие воду, хлорид натрия и гелеобразующий агент.

В патенте США №5514370 на имя Stern et al. описаны фармацевтические композиции для топического применения, содержащие высокие концентрации коллагеназы в неводных разбавителях. В патенте США №5514370, кроме того, описан способ лечения ран, включающий нанесение на рану композиции, состоящей по существу из неводного разбавителя и коллагеназы.

В патенте США №5804213 на имя Rolf описаны упакованные повязки для лечения ран, содержащие природный или синтетический гидроколлоид в сухой дисперсной форме. Согласно патенту США №5804213, гидроколлоид в сухой дисперсной форме находится в отделении герметичного контейнера, защищенный от влаги. После смешивания с водой смесь является достаточно текучей для наливания или распределения на рану. После нанесения на рану гидратированная дисперсия гидроколлоида начинает

затвердевать с образованием твердой самоподдерживающейся гибкой повязки, состоящей из воды, гидроколлоида и биологически активной составляющей.

В патенте США №6548556 на имя Hobson et al. описано ферментное безводное гидрофильное очищающее средство, применяемое в комбинации с протеолитическим ферментом и носителем безводным гидрофильным полоксамером.

В патенте США №8062661 на имя Caldwell et al. описаны способы очищения ран на коже, включающие осуществление контакта раны на коже с очищающей композицией в виде гидрогелевого пластыря, и удаление очищающей композиции в виде гидрогелевого пластыря с указанной раны на коже для удаления постороннего вещества из раны на коже.

В международной опубликованной заявке на патент №WO 2006/054309, выданной на имя автора настоящего изобретения, описана очищающая композиция, получаемая из бромелаина и подходящая для очищения тканей струпа и для лечения ран.

В международной опубликованной заявке на патент №WO 2013/011514, выданной на имя автора настоящего изобретения, описан протеолитический экстракт, получаемый из бромелаина, для лечения заболеваний соединительной ткани, которые ассоциируются с избыточным отложением коллагена, включая болезнь Дюпюитрена и болезнь Пейрони.

В предварительной заявке на патент США №62/289246, на имя автора настоящего изобретения, поданной 31 января 2016 г. описаны очищающие композиции, содержащие смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина, в сухом виде, и носителя водного геля, причем перед применением смесь протеолитических ферментов смешивают с носителем водным гелем с образованием очищающей композиции, подходящей для очищения и лечения хронических ран.

Существует давняя и неудовлетворенная потребность в усовершенствованных способах ферментного очищения хронических ран, которые обеспечивают полное очищение раны и содействуют закрытию и заживлению хронических ран.

Краткое описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены способы очищения ран и/или лечения ран, в частности, хронических ран, включающие топическое нанесение на место раны очищающего состава согласно схеме, включающей до десяти нанесений в течение промежутка времени до четырех недель, причем очищающий состав изготовлен в форме гидрогеля, содержащего: (i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31); и (ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение четырех часов, благодаря чему осуществляют очищение струпа/отторгающейся некротической массы и различных форм производных некротических тканей.

Очищение раны представляет собой ключевой процесс в подготовке раневого ложа (WBP) и считается существенно важным вмешательством при лечении хронических ран, которое может способствовать заживлению и полному закрытию раны.

Известно, что ферментные очищающие агенты, доступные в настоящее время для лечения хронических ран, такие как мазь Santyl®, наносят ежедневно в течение длительных промежутков времени, например, трех, шести или даже двенадцати месяцев, для обеспечения удаления струпа.

Согласно настоящему изобретению, обнаружено, что нанесение очищающего состава согласно настоящему изобретению на хронические раны до 10 раз, при сохранении очищающего состава на месте раны в течение примерно 24 часов в каждое нанесение,

приводит к по существу полному очищению струпа на хронических ранах. Способы согласно настоящему изобретению требуют краткосрочных схем лечения, улучшают приверженность больного лечению, и приводят к очищению хронических или трудноизлечимых ран а течение нескольких дней, т.е. быстрее, чем любой из известных в настоящее время способов ферментного очищения ран. Следовательно, способы согласно настоящему изобретению обладают значительными преимуществами по сравнению с известными способами ферментного очищения ран, применяемыми в настоящее время.

Состав для очищения ран, применяемый при практической реализации способов согласно настоящему изобретению, содержит, согласно некоторым из вариантов реализации, следующие составляющие:

(a) композиция в высушенной или лиофилизироаанной форме, содержащая:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина, содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31);

(ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты;

(iii) антиагрегационный или антиагломерационный агент;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) воду,

причем перед применением композицию (a) смешивают с водой (b) с образованием очищающего состава, представляющего собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от примерно 2000000 спз до примерно 8500000 спз и pH в диапазоне от примерно 6,0 до примерно 8,0, причем количество белков в очищающем составе варьируется от примерно 0,5% (масс/масс.) до примерно 7% (масс/масс.) от общей массы очищающего состава.

Очищающий состав согласно настоящему изобретению, а некоторых вариантах реализации, имеет величину pH в диапазоне от примерно 6,4 до примерно 8,0, например, pH примерно 7,0. В данном диапозоне pH активность протеолитических ферментов является, по существу, максимальной. Для получения указанных pH очищающие составы согласно настоящему изобретению содержат регулируемый pH агент, обеспечивая возможность получения высокоэффективного ферментного очищающего агента.

Кроме того, обнаружено, что из-за белковой природы активных агентов очищающего состава, а именно, смеси протеолитических ферментов, полученной из бромелаина, указанная смесь имеет склонность к образованию агрегатов или агломератов. С целью предотвращения образования агрегатов или агломератов очищающий состав дополнительно содержит антиагрегационный или антиагломерационный агент, обеспечивая возможность получения однородного гидрогеля.

Кроме того, обнаружено, что, благодаря природе составляющих, очищающий состав согласно настоящему изобретению обладает соответствующей вязкостью, чтобы обеспечить, с одной стороны, проникновение протеолитических ферментов в ткань струпа хронической раны для эффективного очищения нежизнеспособной ткани, и с другой стороны, ограничение распространенния местом раны, по существу без вытекания очищающего раствора из места раны.

Также обнаружено, что, благодаря природе составляющих, способ приготовления очищающего состава является простым, легким и быстрым, занимая всего несколько минут, например, менее двух минут, для смешивания составляющих и образования однородного гидрогеля. По причине легкости смешивания, приготовление очищающего состава согласно настоящему изобретению может осуществлять пациент, без

необходимости в помощи медицинского персонала. Следовательно, способы согласно настоящему изобретению являются особенно выгодными для пациентов старшего возраста, имеющих хронические или трудноизлечимые рамы.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложен способ очищения раны, включающий топическое нанесение на место раны субъекта, нуждающегося в указанном лечении, терапевтически эффективного количества очищающего состава, по схеме, включающей до дести нанесений в течение промежутка времени до четырех недель, причем очищающий состав имеет форму гидрогеля, содержащего: (i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31); и (ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты, причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение четырех часов для каждого нанесения.

Согласно некоторым из вариантов реализации, очищаемая рана представляет собой хроническую рану. Согласно другим вариантам реализации, хроническая рана выбрана из группы, состоящей из диабетической язвы, трофической язвы, язвы при артериальной недостаточности, пролежневой язвы, послеоперационной раны и посттравматической раны. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно другим вариантам реализации, хроническая рана представляет собой диабетическую язву нижней конечности или трофическую язву ноги.

Согласно дополнительным вариантам реализации, нанесение очищающего состава осуществляют по схеме, включающей до 10 нанесений, причем поддерживают контакт очищающего состава с местом раны в течение примерно 4-24 часов, как например, примерно 6 часов, примерно 8 часов, примерно 10 часов, примерно 12 часов, примерно 16 часов, примерно 24 часов, или в течение любого целого числа в указанном промежутке для каждого нанесения ежедневно. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно определенному варианту реализации, поддерживают контакт очищающего состава с местом раны в течение примерно 24 часов для каждого нанесения на протяжении до 10 нанесений, альтернативно, до 8 нанесений. Согласно примеру варианта реализации, очищающий состав наносят ежедневно, примерно на 24 часа для каждого нанесения, в течение 10 последовательных дней.

Согласно другим вариантам реализации, нанесение очищающего состава осуществляют по схеме до 10 нанесений через день, причем поддерживают контакт очищающего состава с местом раны в течение примерно 48 часов для каждого нанесения. Согласно другим вариантам реализации, нанесение очищающего состава осуществляют по схеме до 8 нанесений через день, причем поддерживают контакт очищающего состава с местом раны в течение примерно 48 часов для каждого нанесения.

Согласно другим вариантам реализации, нанесение очищающего состава осуществляют по схеме три нанесения в неделю до 10 нанесений, или до 8 нанесений, причем поддерживают контакт очищающего состава с местом раны в течение промежутка времени, выбранного из группы, состоящей из примерно 48 часов для каждого нанесения и примерно 72 часов для каждого нанесения.

Согласно другим вариантам реализации, схему нанесения очищающего состава, указанную в любом из приведенных выше вариантов, повторяют один раз, два раза или до полного очищения раны. Дополнительно или альтернативно, если струп

возникает снова и закрытие раны не достигнуто, схему повторяют один, два или более раз до полного очищения струпа.

Согласно другим вариантам реализации, после схемы нанесения очищающего состава следует прекращение нанесения по меньшей мере на один день, как например, на два дня, три дня, четыре дня, пять дней, шесть дней, одну неделю, две недели, три недели, четыре недели или более, или любое целое число в рамках указанного интервала. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Согласно другим вариантам реализации, способ дополнительно включает стадию промывания места раны после по меньшей мере 4 часов контакта с очищающим составом, например, после примерно 6 часов контакта, после примерно 8 часов контакта, после примерно 10 часов контакта, после примерно 12 часов контакта, после примерно 24 часов контакта, после примерно 48 часов контакта или после примерно 72 часов контакта очищающего состава с местом раны.

Согласно другим вариантам реализации, способ может дополнительно включать стадию введения субъекту активного агента, выбранного из группы, состоящей из анестезирующих агентов, антибактериальных агентов, противогрибковых агентов и противовоспалительных агентов. Активный агент, такой как, например, анестезирующий агент, можно наносить топически на место раны или вводить перорально или парентерально перед нанесением очищающего состава, одновременно с нанесением очищающего состава или после нанесения очищающего состава.

Согласно некоторым вариантам реализации, очищающий состав, применяемый в способе очищения ран согласно настоящему изобретению содержит следующие ингредиенты:

(a) композицию в высушенной или порошкообразной форме, содержащую:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31);

(ii) водорастворимый гелеобразующий агент;

(iii) антиагрегационный или антиагломерационный агент;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) воду, причем перед применением композицию (a) смешивают с водой (b) для получения указанного очищающего состава, представляющего собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от примерно 2000000 спз до примерно 8500000 спз и pH в диапазоне от примерно 6,0 до примерно 8,0, причем количество белков в очищающем составе варьируется от примерно 0,5% (масс./масс.) до примерно 7% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно дополнительным вариантам реализации, количество белков в очищающем составе составляет от примерно 2% (масс./масс.) до примерно 7% (масс/масс.) от общей массы очищающего состава, альтернативно, от примерно 1% (масс/масс.) до примерно 5% (масс/масс.) от общей массы очищающего состава, альтернативно, примерно 1% (масс./масс), 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6% или примерно 7% от общей массы очищающего состава. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно определенному варианту реализации, количество белка в очищающем составе составляет примерно 2% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно другому варианту реализации, водорастворимый гелеобразующий агент выбран из группы, состоящей из природных гелеобразующих агентов, полусинтетических гелеобразующих агентов и синтетических гелеобразующих агентов.

Согласно другим вариантам реализации, природный гелеобразующий агент представляет собой природный полисахарид, такой как, например, галактоманнаны, глюкоманнаны, природные камеди, крахмалы, агар и пектин. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно определенному варианту реализации, водорастворимый природный гелеобразующий агент представляет собой гуаровую камедь, содержащуюся в количестве, варьирующемся от примерно 0,25% (масс./масс.) до примерно 5% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно дополнительным вариантам реализации, антиагрегационный агент в очищающем составе представляет собой олигосахарид, выбранный из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, маннита и глюкозы. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно определенному варианту реализации, антиагрегационный агент представляет собой лактозу, содержащуюся в количестве, варьирующемся от примерно 10% (масс./масс.) до примерно 25% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно другим вариантам реализации, регулирующий pH агент в очищающем составе выбран из группы, состоящей из фосфата калия, карбоната калия, фосфата натрия и карбоната натрия. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно определенному варианту реализации, регулирующий pH агент представляет собой комбинацию гидрофосфата калия и дигидрофосфата калия, содержащуюся в количестве, варьирующемся от примерно 2% (масс./масс.) до примерно 10% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно другим вариантам реализации, вязкость очищающего состава, применяемого в способе согласно настоящему изобретению, варьируется от примерно 2000000 спз до примерно 7000000 спз, альтернативно, от примерно 2400000 спз до примерно 6200000 спз. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Согласно другому варианту реализации, pH очищающего состава, применяемого в способе согласно настоящему изобретению варьируется от примерно 6,0 до примерно 7,0. Согласно определенному варианту реализации, pH составляет примерно 7,0.

Согласно некоторым из вариантов реализации, вода содержится в количестве от примерно 55% (масс./масс.) до примерно 90% (масс./масс.) от общей массы очищающей композиции.

Согласно другим вариантам реализации, очищающий состав, применяемый в способе согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит агент, выбранный из группы, состоящей из пеногасящих агентов, таких как, например, полиэтиленгликоли (ПЭГ), антиокислителей и консервантов. Согласно одному примеру варианта реализации, очищающий состав дополнительно содержит ПЭГ.

Согласно другим вариантам реализации, очищающий состав дополнительно содержит активный агент, выбранный из группы, состоящей из анестезирующих агентов, анальгезирующих агентов, противовоспалительных агентов, антибиотических агентов, противогрибковых агентов, факторов роста и агентов, способствующих заживлению.

Согласно некоторым вариантам реализации, рана, которую лечат при помощи способа согласно настоящему изобретению, представляет собой хроническую рану, и очищающий состав содержит:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина, обозначенную здесь и далее в описании и формуле изобретения как ингредиент действующего начала

(ИДН);

(ii) гуаровую камедь в количестве, варьирующемся от примерно 0,25% (масс./масс.) до примерно 5% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава;

(iii) лактозу в количестве, варьирующемся от примерно 10% (масс./масс.) до примерно 25% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава;

(iv) фосфат калия в количестве, варьирующемся от примерно 2% (масс./масс.) до примерно 10% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава; и

(v) воду в количестве, дополняющем до 100% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава,

причем количество белков в очищающем составе варьируется от примерно 0,5% (масс./масс.) до примерно 7% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава, предпочтительно, от примерно 1% (масс./масс.) до примерно 5% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно другим вариантам реализации, рана, которую лечат при помощи способа согласно настоящему изобретению, представляет собой хроническую рану, и очищающий состав содержит:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина, обозначенную здесь и далее в описании и формуле изобретения как ингредиент действующего начала (ИДН);

(ii) гуаровую камедь в количестве, варьирующемся от примерно 0,25% (масс/масс.) до примерно 5% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава;

(iii) лактозу в количестве, варьирующемся от примерно 10% (масс./масс.) до примерно 25% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава;

(iv) фосфат калия в количестве, варьирующемся от примерно 2% (масс./масс.) до примерно 10% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава;

(v) ПЭГ в количестве, варьирующемся от примерно 0,5% (масс./масс.) до примерно 10% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава; и

(vi) воду в количестве, дополняющем до 100% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава,

причем количество белков в очищающем составе варьируется от примерно 0,5% (масс./масс.) до примерно 7% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава, предпочтительно, от примерно 1% (масс./масс.) до примерно 5% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно определенному варианту реализации, очищающий состав, применяемый в способе согласно настоящему изобретению, содержит:

Ингредиент	(%) масс./масс. состава
ИДН	2
Гуаровая камедь	3,5
Лактоза	18,05
Гидрофосфат калия	2,5
Дигидрофосфат калия	0,8
ПЭГ-3350	2
Вода для инъекций	71,15

Согласно дополнительным вариантам реализации, очищающий состав, применяемый в способе очищения ран согласно настоящему изобретению, получают посредством следующих стадий:

(a) получение композиции в высушенной или порошкообразной форме, содержащей:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина;

(ii) водорастворимый гелеобразующий агент;

(iii) антиагрегационный агент;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) смешивание, перед применением, композиции (a) с водой для получения указанного очищающего состава, причем указанный очищающий состав представляет собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от примерно 2000000 спз до примерно 8500000 спз и pH в диапазоне от примерно 6,0 до примерно 8,0.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения раны и/или способствования закрытию раны и/или заживления раны, включающий стадию топического нанесения на место раны у субъекта, нуждающегося в указанном лечении, терапевтически эффективного количества очищающего состава согласно схеме, включающей до дести нанесений в течение промежутка времени до четырех недель, причем очищающий состав находится в форме гидрогеля, содержащего: (i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31); и (ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты, причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение четырех часов для каждого нанесения.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен очищающий состав, содержащий:

(a) композицию в высушенной или порошкообразной форме, содержащую:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31);

(ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты;

(iii) антиагрегационный агент;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) воду,

причем композицию (a) смешивают с водой (o) для получения очищающего состава, представляющего собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от примерно 2000000 спз до примерно 8500000 спз и pH в диапазоне от примерно 6,0 до примерно 8,0, причем количество белков в очищающем составе варьируется от примерно 0,5% (масс./масс.) до примерно 7% (масс./мвсс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно некоторым вариантам реализации, очищающий состав содержит:

(a) композицию в высушенной или порошкообразной форме, содержащую:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31);

(ii) гуаровую камедь в количестве, варьирующемся от примерно 0,25% (масс./масс.) до примерно 5% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава;

(iii) лактозу в количестве, варьирующемся от примерно 10% (масс./масс.) до примерно 25% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) воду в количестве, варьирующемся от примерно 55% (масс./масс.) до примерно 90% (масс./масс.),

причем композицию (a) смешивают с водой (b) для получения очищающего состава, представляющего собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от примерно

2000000 спз до примерно 8500000 спз и pH в диапазоне от примерно 6,0 до примерно 8,0, причем количество белков в очищающем составе варьируется от примерно 0,5% (масс./масс.) до примерно 7% (масс./масс.), предпочтительно, от примерно 1% (масс./масс.) до примерно 5% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно определенному варианту реализации, очищающий состав содержит:

Ингредиент	(%) масс./масс. от состава
ИДН	2
Гуаровая камедь	3,5
Лактоза	18.05
Гидрофосфат калия	2,5
Дигидрофосфат калия	0,8
ПЭГ-3350	2
Вода для инъекций	71,15

Согласно другому аспекту, предложен очищающий состав для применения для очищения ран и/или лечения раны и/или способствования закрытию раны и/или заживления раны, содержащий: (i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31); и (ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты, причем указанный очищающий состав топически наносят на место раны по схеме, включающей до десяти нанесений в течение промежутка времени до четырех недель, и причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение четырех часов для каждого нанесения, согласно принципам настоящего изобретения.

Эти и другие варианты реализация настоящего изобретения будут лучше понятны при рассмотрении следующих фигур, описания, примеров и формулы изобретениям.

Краткое описание чертежей

ФИГ. 1A-F представляют собой фотографии хронических ран, индуцированных у свиней. На ФИГ. 1A показана хроническая рана перед обработкой, и на ФИГ. 1 B и 1C показана хроническая рана на 7-й и 10-й дни лечения соответственно, при помощи очищающего состава согласно настоящему изобретению. В качестве контроля, показана хроническая рана до лечения (ФИГ. 10) иди после лечения только носителем на 7-й и 10-й дни (ФИГ. 1E и 1F, соответственно).

На ФИГ. 2 показан процент чистой поверхности после 10-го дня лечения индуцированных хронических ран у свиней в зависимости от концентрации невзаимодействующего начала (ИДН), наносимого на рану на 24 часа. Широкие пунктирные линии показывают доверительные интервалы (95%) для модели.

На ФИГ. 3 показана площадь под кривой (ППК) чистой поверхности в зависимости от концентрации ИДН, наносимого на индуцированные хронические раны у свиней на 24 часа. Широкие пунктирные линии показывают доверительные интервалы (95%) для модели.

На ФИГ. 4 показана площадь под кривой (ППК) поверхности струпа в зависимости от концентрации ИДН, наносимого на индуцированные хронические раны у свиней на 24 часа. Широкие пунктирные линии показывают доверительные интервалы (95%) для модели.

Подробное описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены способы очищения раны и/или лечения раны и/или способствования закрытию раны и/или заживления раны,

включающие стадию топического нанесения на место раны у нуждающегося в указанном лечении субъекта терапевтически эффективного количества очищающего состава по схеме, включающей до дести нанесений в течение промежутка времени до четырех недель, причем очищающий состав находится в форме гидрогеля, содержащего: (i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31); и (ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый преобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты, причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение четырех часов для каждого нанесения. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен очищающий состав в форме гидрогеля, содержащего смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина, и водорастворимый гелеобразующий агент, отличающийся от сшитого полимера акриловой кислоты.

Обнаружено, что нанесение очищающего состава согласно настоящему изобретению на индуцированные хронические раны у свиней, по схеме до 10 нанесений, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение 24 часов для каждого нанесения, приводит к по существу полному очищению хронических ран от струпа. Аналогичное очищение можно получить при нанесении очищающего состава на хроническую рану три раза в неделю, по схеме до 10 нанесений, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны дважды на 48 часов после нанесения и один раз на 72 часа после нанесения.

Очищающий состав

Согласно настоящему изобретению предложен очищающий состав, содержащий смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина, в качестве активного ингредиента, и различные наполнители.

Термин «смесь протеолитических ферментов, полученная из бромелаина», в настоящем описании и формуле изобретения относится к частично очищенному ферментному препарату из бромелаина.

Термин «бромелаин» относится к белковому экстракту, полученному из стеблей растения ананаса, который можно приобрести коммерчески.

Смесь протеолитических ферментов, полученная из бромелаина, (также называемая Debrase(или NexoBrid®) и ее получение описаны в WO 2006/054309 и WO 2013/011514, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылок. Смесь протеолитических ферментов, полученная из бромелаина, содержит по меньшей мере две цистеинпротеазы, присутствующие в бромелаине: бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31). Протеолитическая смесь может, кроме того, содержать один или более прекурсоров цистеинпротеазы из бромелаина, таких как, например, прекурсор ананаина (EC 3.4.22.31) прекурсор бромелаина из плодов (EC 3.4.22.33) и прекурсор бромелаина из стебля (EC 3.4.22.31). Протеолитическая смесь может, кроме того, содержать фрагменты цистеинпротеазы (см., например, WO 2006/054309), лектин типа джакалина и/или ингибиторы бромелаина. Согласно определенному варианту реализации, протеолитическая смесь, полученная из бромелаина, содержит бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32), ананаин (EC 3.4.22.31), прекурсор цистеинпротеазы из бромелаина и лектин типа джакалина.

Смесь протеолитических ферментов можно получить согласно методике, описанной в WO 2013/011514. В качестве последней стадии получения, протеолитическую смесь лиофилизируют и хранят в виде лиофилизированного порошка до использования.

Смесь протеолитических ферментов весьма стабильна и может храниться при 2-8°C

в течение длительного времени, например, до трех лет.После указанного промежутка времени смесь протеолитических ферментов сохраняет по меньшей мере 90% исходной очищающей активности, определенной непосредственно после получения.

Смесь протеолитических ферментов обозначают здесь и далее в описании и формуле изобретения как ингредиент действующего начала (ИДН). Согласно настоящему изобретению, количество белков, или альтернативно, количество ИДН в очищающем составе варьируемся от примерно 0,5% (масс./масс.) до примерно 7% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава. Согласно дополнительным вариантам реализации, количество белков или ИДН варьируется от примерно 1% (масс/масс.) до примерно 5% (масс/масс), как например, примерно 1% (масс/масс), 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7% от общей массы очищающего состава, или альтернативно, примерно 2% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Термины «сухая», «высушенная», «лиофилизированная» или «порошкообразная» композиция в настоящем описании и формуле изобретения применяются взаимозаменяемо и относятся к композиции, содержащей воду в количестве не более примерно 5% (масс./масс.) от общей массы композиции, альтернативно, вода содержится в количестве не более примерно 3%, 2%, 1%, 0,5%, или альтернативно, не более примерно 0,1% (масс./масс.) от общей массы композиции. Согласно определенному варианту реализации, композиция не содержит воды.

Термин «гидрогель» в настоящем описании относится к водной композиции, способной сохранять гелеобразную форму.

Термин «однородный» гидрогель обозначает гидрогель, имеющий однородную вязкость (например, хорошо перемешанный).

Все наполнители в очищающем составе являются фармацевтически приемлемыми. Термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный правительственным регуляторным органом федерального или регионального уровня, или включенный в Фармакопею США, или иную общепризнанную фармакопею, для применения у человека.

Термин «примерно» относится к значению на 10% выше или ниже указанного значения.

Согласно некоторым вариантам реализации, наполнители в очищающем составе являются водорастворимыми. Термин «водорастворимый» относится к агенту, который обычно имеет растворимость в воде в диапазоне от 1 г/мл до 1 г/30 мл при комнатной температуре.

Водорастворимый гелеобразующий агент может представлять собой природный гелеобразующий агент, полусинтетический гелеобразующий агент и синтетический гелеобразующий агент.Гелеобразующие агенты согласно настоящему изобретению не включают сшитые полимеры акриловой кислоты,

Водорастворимый природный гелеобразующий агент включает, без ограничения, водорастворимые природные полисахариды, такие как, например, галактоманнаны, глюкоманнаны, крахмалы, агар, пектины, альгинаты, каррагинаны или комбинацию указанных агентов. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Неорганичительные примеры галактоманнанов и глюкоманнанов включают гуаровую камедь, камедь рожкового дерева, ксантановую камедь, акациевую камедь, трагакантовую камедь, геллановые камеди и смеси указанных веществ. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно некоторым вариантам реализации, водорастворимый природный гелеобразующий агент

представляет собой гуаровую камедь.

Другие биополимеры включают, например, хитин, хитозан, коллаген, гликозаминогликаны, такие как, например, гепарин, сульфат хондроитина, сульфат дерматана и сульфат гепарана, протеогликаны, фибронектины и ламинины.

Полусинтетические гелеобразующие агенты включают, без ограничения, простые эфиры целлюлозы (например, гидроксиэтилцеллюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза), поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, гидроксипропилгуаровую камедь и подобные соединения.

Синтетические гелеобразующие агенты включают, без ограничения, карбосивинильные полимеры, поливинилпирролидон, поливинилацетатные полимеры, поливинилхлоридные полимеры, поливинилиденхлоридные полимеры и подобные соединения.

Очищающая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один наполнитель, выбранный из группы, состоящей из антиагрегационного агента и регулирующего pH агента.

Антиагрегационный или антиагломерационный агент, подходящий для практической реализации настоящего изобретения, представляет собой любой известный антиагрегационный агент, такой как водорастворимый олигосахарид, например, лактоза, сахароза, маннит, сорбит и глюкоза. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно определенному варианту реализации, антиагрегационный агент представляет собой лактозу.

Регулирующий pH агент предпочтительно имеет pKa выше 6,0. В некоторых вариантах реализации регулирующий pH агент может представлять собой любой известный регулирующий pH агент, такой как, например, фосфат калия, карбонат калия, карбонат натрия и фосфат натрия. Согласно некоторым вариантам реализации, регулирующий pH представляет собой комбинацию дигидрофосфата калия и гидрофосфата калия, содержащуюся в количестве, варьирующемся от примерно 2% (масс./масс.) до примерно 10% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава. В настоящее время обнаружено, что более высокие количества дигидрофосфата калия и гидрофосфата калия в очищающем составе вызывают кровотечение в месте нанесения. Следовательно, указано, что если регулирующий pH агент представляет собой комбинацию дигидрофосфата калия и гидрофосфата калия, их общее количество предпочтительно не превышает примерно 10% от общей массы очищающего состава, для обеспечения эффективного очищения без нежелательного кровотечения.

Композиция может дополнительно содержать пеногасящий агент.Пеногасящие агенты известны в данной области техники и включают, без ограничения, полиэтиленгликоли, например, ПЭГ-1450, ПЭГ-3350 и подобные соединения. Композиция может дополнительно содержать консервант, такой как, например, бензиловый спирт, парабены, метил- или пропилгидроксибензоаты; и/или антиокислитель, такой как, например, аскорбиновая кислота, дигидрохинон, бутилированный гидрокситолуол и дитиотреитол.

Композиция может дополнительно содержать анестезирующий агент, антибактериальный агент, противогрибковый агент, противовоспалительный агент, анальгезирующий агент, фактор роста и/или агент, способствующий заживлению.

Анестезирующие агенты включают, без ограничения, аметокаин (тетракаин), лигнокаин (лидокаин), ксилокаин, бупивакаин, прилокаин, ропивакаин, бензокаин, мепивокаин, кокаин. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Антибактериальные агенты включают, без ограничения, аманфадина гидрохлорид, аманфадина сульфат, амикацин, амикацина сульфат, амогликозиды, амоксициллин, ампициллин, амсамицины, бацитрацин, бета-лактамы, кандицидин, капреомицин, карбенциллин, цефалексин, цефалоридин, цефалотин, цефазолин, цефапирин, цефрадин, цефалоглицин, хиломфениколы, хлоргексидин, хлоргексидина глюконат, хлоргексидина гидрохлорид, хлороксин, хлорхинальдол, хлортетрациклин, хлортетрацикилина гидрохлорид, ципрофлоксацин, циркулин, клиндамицин, клиндамицина гидрохлорид, клотримазол, клоксациллин, демеклоциклин, диклоксациллин, дииодогидроксихин, доксициклин, этамбутол, этамбутола гидрохлорид, эритромицин, эритромицина эстолат, эрмицина стеарат, фарнесол, флоксациллин, гентамицин, гентамицина сульфат, грамицидин, гризеофульвин, галопрогин, галохинол, гексахлорофен, иминоциклин, иодхлоргидроксихин, канамицин, канамицина сульфат, линкомицин, линеомицин, линеомицина гидрохлорид, макролиды, меклоциклин, метациклин, метациклина гидрохлорид, метенин, метенамина гиппурат, метенамина манделат, метициллин, метронидазол, миконазол, миконазола гидрохлорид, миноциклин, миноциклина гидрохлорид, мупироцин, нафциллин, неомицин, неомицина сульфат, нетилмицин, нетилмицина сульфат, нитрофуразон, норфлоксацин, нистатин, октопирокс, олеандомицин, орцефалоспорины, оксациллин, окситеаклин, окситетрациклина гидрохлорид, парахлорметаксиленол, паромомицин, паромомицина сульфат, пенициллины, пенициллин G, пенициллин V, пентамидин, пентамидина гидрохлорид, фенетициллин, полимиксины, хинолоны, стрептомицина сульфат, тетрациклин, тобрамицин, толнафтат, триклозан, трифампин, рифамицин, ролитетрациклин, соли серебра, спектиномицин, спирамицин, струптомицин, сульфонамид, тетрациклины, тетрациклин, тобрамицин, тобрамицина сульфат, триклокарбон, триклозан, триметоприм-сульфаметоксазол, тилозин, ванкомицин и тиротрицин. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Противогрибковые агенты включают, без ограничения, нистатин, клотримазол, миконазол, кетоконазол, флуконазол, тиабендазол, эконазол, кломидазол, изоконазол, тиабендазол, тиоконазол, сулконазол, бифоназол, оксиконазол, фентиконазол, омоконазол, сертаконазол и флутримазол. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Противовоспалительный агент может являться нестероидным, стероидным или комбинацией указанных вариантов. Неорганичительные примеры нестероидных противовоспалительных агентов включают оксикамы, такие как пироксикам, изоксикам, теноксикам, судоксикам; салицилаты, такие как аспирин, дисалцид, бенорилат, трилисат, сафаприн, солприн, дифлунисал и фендосал; производные уксусной кислоты, такие как диклофенак, фенклофенак, индометацин, сулиндак, толметин, изоксепак, фурофенак, тиопинак, зиодметацин, ацеметацин, фентиазак, зомепирак, клинданак, оксепинак, фелбинак и кеторолак; фенаматы, такие как мефенамовая, меклофенамовая, флуфенамовая, нифлумова и толфенамовая кислоты; производные пропионовой кислоты, такие как ибупрофен, напроксен, кетопрофен, фенопрофен, фенбуфен, индопрофен, пирпрофен, карпрофен, оксапрозин, пранопрофен, миропрофен, тиоксапрофен, сурпрофен, алминопрофен и тиапрофеновая кислота; пиразолы, такие как фенилбутазон, оксифенбутазон, фепразон, азапропазон и триметазон. Также можно применять экстракты указанных нестероидных противовоспалительных агентов. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Неограничительные примеры стероидных противовоспалительных средств включат кортикостероиды, такие как гидрокортизон, гидроксил-триамицинолон, альфаметилдексаметозон, дексаметазонфосфат, беклометазона дипропионаты, клобетазола валерат, десонид, дезоксиметазон, дезоксикортикостерона ацетат, дексаметазон, дихлоризон, дифлоразона диацетат, дифлукортолона валерат, флуадренолон, флуклоролона ацетонид, флудрокортизон, флуметазона пивалат, флуосинолона ацетонид, флуоцинонид, флукортина бутиловые сложные эфиры, флуокортолон, флупреднидена (флупреднилидена) ацетат, флурандренолон, галцинонид, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутират, метилпреднизолон, триамицинолона ацетонид, кортизон, кортодоксон, флуцетонид, флудрокортизон, дифлуорозона диацетат, флурандренолона ацетонид, медризон, амцинафел, амцинафид, бетаметазон и сумма его сложных эфиров, хлорпреднизон, хлорпреднизона ацетат, клокортелон, клесцинолон, дихлоризон, дифлурпреднат, флуклоронид, флунисолид, флуорометолон, флуперолон, флурпреднизолон, гидрокортизона валерат, гидрокортизона циклопентилпропионат, гидрокортамат, мепреднизон, параметазон, преднизолон, преднизон, беклометазона дипропионат и триамицинолон. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Анальгезирующие агенты включают, без ограничения, кодеин, гидрокодон, оксикодон, фентанил и пропоксифен. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализаций настоящего изобретения.

Факторы роста включают, без ограничения, эпидермальные факторы роста, факторы роста фибробластов, инсулиноподобные факторы роста и подобные агенты.

Агенты, способствующие заживлению, включают, без ограничения, гиалуроновую кислоту и подобные агенты.

Вязкость гелевых составов согласно настоящему изобретению можно измерить любыми известными средствами. Согласно некоторым вариантам реализации, для расчета вязкости гелевых составов согласно настоящему описанию можно применять абсолютный вискозиметр с геометрией «пластина-пластина». Все указанные диапазоны вязкостей измерены при комнатной температуре.

Согласно принципам настоящего изобретения, композицию (a), которая находится в сухой или порошкообразной форме, и воду (b) можно поместить в первое отделение и второе отделение, соответственно, одного контейнера, или можно поместить в два отдельных контейнера. Перед применением композицию (a) и воду (b) смешивают для получения очищающего состава.

Очищающие составы согласно настоящему изобретению имеют малую бактериальную бионагрузку, и поэтому составы согласно настоящему изобретению снижают риск дополнительного заражения места раны. Согласно некоторым из вариантов реализации, очищающие составы являются стерильными.

Согласно некоторым из вариантов реализации, очищающий состав содержит: (a) композицию в высушенной или порошкообразной форме, содержащую:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31);

(ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты;

(iii) антиагрегационный агент;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) воду,

причем композицию (a) смешивают с водой (b) для получения очищающего состава,

представляющего собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от примерно 2000000 спз до примерно 8500000 спз и pH в диапазоне от примерно 6,0 до примерно 8,0, причем количество белков в очищающем составе варьируется от примерно 0,5% (масс./масс.) до примерно 7% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава.

Согласно некоторым из вариантов реализации, очищающий состав содержит:

(a) композицию в высушенной или порошкообразной форме, находящуюся в первом отделении контейнера или в первом контейнере, содержащую:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31);

(ii) гуаровую камедь в количестве, варьирующемся от примерно 0,25% (масс./масс.) до примерно 5% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава;

(iii) лактозу в количестве, варьирующемся от примерно 10% (масс./масс.) до примерно 25% (масс./масс.) от общей массы очищающего состава;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) воду в количестве, варьирующемся от примерно 55% (масс./масс.) до примерно 90% (масс./масс.), находящуюся во втором отделении контейнера или во втором контейнере.

Понятно, что очищающие составы согласно настоящему изобретению изготовлены в форме гелей, таких как гидрогели, и в таком виде их наносят на место раны. Предпочтительно, очищающие составы не изготовлены в форме составов пластырей. Согласно некоторым из вариантов реализации, составы не содержат адгезивных агентов и, следовательно, составы не представляют собой клеи.

Применения очищающих составов

Согласно настоящему изобретению предложен способ очищения раны на коже и/или лечения раны на коже, включающий стадию топического нанесения на место раны у субъекта, нуждающегося в указанном лечении, терапевтически эффективного количества очищающего состава, согласно схеме, включающей до дести нанесений в течение промежутка времени до четырех недель, причем очищающий состав находится в форме гидрогеля, содержащего: (i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31); и (ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты, причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение четырех часов для каждого нанесения.

Согласно некоторым из вариантов реализации, рана представляет собой хроническую или трудноизлечимую рану.

Термины «хроническая рана», «хроническая рана на коже» или «трудноизлечимая рана» в настоящем описании и формуле изобретения применяются взаимозаменяемо и относятся к ране, которую не удалось, путем обработки посредством правильного и своевременного выполнения ряда действий, привести к состоянию долговременного структурного, функционального и/или косметического закрытия, как в случае обычной раны. Раны, которые не заживают в течение одного месяца, считаются хроническими ранами.

Согласно некоторым из вариантов реализации, хроническая рана выбрана из группы, состоящей из диабетической язвы, трофической язвы, язвы при артериальной недостаточности, пролежневой язвы, послеоперационной раны и посттравматической раны. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно другим вариантам реализации,

хроническая рана представляет собой диабетическую язву нижней конечности или трофическую язву ноги.

Термин «очищение раны» в настоящем описании относится к удалению нежизнеспособной ткани: некротического струпа, отторгающейся некротической массы или фибрина, инородного материала и бактерий/биопленки из раны. Некротический ступ представляет собой тонкую или толстую жесткую безжизненную черную, коричневую или телесного цвета ткань, в то время как отторгающаяся некротическая масса и биопленка представляют собой экссудативную, покрытую белыми или зеленовато-желтыми пятнами, тонкую ткань на раневом ложе. Некротическая ткань, инородный материал и бактерии мешают попытками излечения организма, продуцируя или стимулируя продукцию металлопротеаз, которые воздействуют на локальный процесс заживления раны. Такие неблагоприятные условия допускают рост бактерий, дополнительно заполняющих рану, с экссудатами, останками и гнойными выделениями («отторгающаяся некротическая масса»), покрывающими раневое ложе. Кроме того, бактерии выделяют структурные продукты, которые вместе с отторгающейся некротической массой образуют биопленку, которая защищает колонии и возможного разрушения. Бактерии выделяют собственные ингибирующие заживление ран ферменты, и, что более значимо, потребляют много дефицитных доступных местных ресурсов, необходимых для заживления раны.

Согласно некоторым из вариантов реализации, очищение ран относится к удалению по меньшей мере 50%, альтернативно, по меньшей мере 75% нежизнеспособной ткани, присутствовавшей перед лечением. Каждая из указанных возможностей представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно некоторым из вариантов реализации, очищение раны относится к удалению по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, и предпочтительно, 100% нежизнеспособной ткани, присутствовавшей перед лечением; такое очищение, а именно удаление 90% или более нежизнеспособной ткани, присутствовавшей перед лечением, в настоящем описании и формуле изобретения называют «полным очищением раны».

Для хронических или трудноизлечимых ран важную роль могут играть несколько факторов. Обнаженные поверхности, такие как кость, сухожилия, связки, или даже жир, не поддерживают пролиферацию клеток и высыхают и превращаются в инородные тела, такие как синтетические имплантаты. Любое воздействие на местное поступление крови (артериальное, венозное, лимфатическое, давление и т.д.) может вызвать превращение раны в трудноизлечимую и хроническую. Грануляционная ткань может стать неподатливой, атрофичной, утратить свою богатую сосудистую матрицу, стать темной и непрозрачной и больше не принимать участия в процессах заживления и закрытия раны.

Термин «подготовка раневого ложа» в настоящем описании относится к раневому ложу, получаемому при соответствующей очистке, для ускорения эндогенного заживления или для содействия эффективности других терапевтических мер. Оно представляет собой процесс очищения, удаления различных «отягощений», как в ране, так и в организме пациента, препятствующих заживлению. Отягощения в ране включают экссудат, бактерии, биопленку и некротические/клеточные остатки. Общее состояние здоровья пациента важно для процесса заживления. В хронических или трудноизлечимых ранах полное удаление являющегося причиной нарушений струпа, отторгающейся некротической массы или биопленки может приводить к получению чистого раневого ложа, но такая рана может все еще оставаться несоответствующей для дальнейшего заживления, если системное состояние пациента или тяжесть состояния неспособны

поддерживать заживление.

Подготовка раневого ложа для заживления представляет собой получение раны без струпа, отторгающейся некротической массы, фибрина или биопленки, которая также имеет жизнеспособное ложе из здоровых тканей и/или здоровой грануляционной ткани (уровень>7 по шкале гранулометра), которая будет обеспечивать возможность самопроизвольного закрытия раны путем образования шрама и контрактуры-эпителизации (факультативно, с использованием таких возможностей, как биологические повязки, повязки, усиливающие заживление ран, синтетические повязок на рану, системы заживления ран с использованием вакуума или озона) над жизнеспособным чистым ложем, или будет принимать аутологичный STSG (расщепленный кожный лоскут) или аллотрансплантацию кожи.

Термин «закрытие раны» относится к процессу регенерации покровных клеточных слоев ткани. Так, средства для содействия закрытию раны создают положительное воздействие на регенерацию покровных клеточных слоев. Положительное воздействие может представлять собой ускорение процесса регенерации или уменьшение поврежденной площади раны. Закрытие раны также определяют как полную эпителизацию без дренажа и без необходимости в дополнительных повязках, подтвержденную двумя последовательными проверочными визитами с промежутком две недели.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает такое количество смеси протеолитических ферментов, которое является достаточным для обеспечения полезного действия у субъекта, которому вводят композицию.

Согласно некоторым из вариантов реализации, очищающий состав можно наносить на место раны до 10 нанесений, причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение четырех часов для каждого нанесения в день.

Согласно дополнительным вариантам реализации, очищающий состав можно наносить согласно схеме до 10 нанесений на место раны, причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение 24 часов для каждого нанесения. Так, очищающий состав можно наносить ежедневно в течение до 10 последовательных дней, так чтобы указанный очищающий состав находился в контакте с местом раны по меньшей мере в течение 24 часов для каждого нанесения, или можно наносить непрерывно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, или 9 нанесений на примерно 24 часа каждое нанесение, с прекращением нанесения между схемами на один день или более, при необходимости.

Согласно дополнительным вариантам реализации, очищающий состав можно наносить согласно схеме до 10 нанесений на место раны, причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение 48 часов для каждого нанесения. Так, очищающий состав можно наносить через день в течение до 20 последовательных дней, или можно наносить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, или 9 раз через день, с прекращением нанесения между схемами на один день или более, при необходимости.

Согласно другим вариантам реализации, очищающий состав можно наносить по схеме до 10 раз на место раны, трижды в неделю, причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение времени, выбранного из группы, состоящей из 48 часов для нанесения и 72 часов для нанесения.

Согласно дополнительным вариантам реализации, очищающий состав можно наносить по схеме до 10 раз на место раны, причем указанный очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение 72 часов для каждого нанесения.

Согласно некоторым вариантам реализации, очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение примерно 72 часов для каждого нанесения.

После осуществления контакта очищающего состава с местом раны в течение указанного времени, такого как по меньшей мере 4 часа обработки, или после 24 часов обработки, или после 48 часов обработки, или после 72 часов обработки, место раны можно промыть. Так, способы согласно настоящему изобретению могут дополнительно включать стадию промывания места раны после каждого указанного контакта, перед следующим нанесением очищающего состава. Если осуществляется прекращение нанесения, место раны можно закрыть влажной повязкой, такой как смоченная солевым раствором марля.

Согласно некоторым вариантам реализации, способы согласно настоящему изобретению могут дополнительно включать стадию покрытия очищающего состава окклюзивным слоем или наложение повязки для сохранения или удержания композиции на месте раны.

Согласно дополнительным вариантам реализации, способ согласно настоящему изобретению может дополнительно включать стадию защиты краев раны и кожи вокруг раны во время очищения.

Диапазоны численных значений, указанные в настоящем описании и формуле изобретения, включают любое целое число в пределах диапазона.

Понятно, что указанные выше схемы можно повторять один, два, три или более раз до полного очищения струпа/некротической ткани, факультативно, с перерывами в нанесении. Перерыв в нанесении может составлять дни, недели или месяцы. Схему нанесения очищающего состава можно повторять по необходимости до очищения струпа. Если струп возникает повторно, схему нанесения очищающего состава можно повторять по необходимости до очищения струпа.

Настоящее изобретение охватывает комбинированную терапию, в которой способы согласно настоящему изобретению можно комбинировать с известными способами очищения ран, такими как хирургическое или первичное очищение раны. Согласно некоторым из вариантов реализации, способы согласно настоящему изобретению можно осуществлять перед хирургическим или первичным очищением раны. Альтернативно, способы согласно настоящему изобретение» можно осуществлять после хирургического или первичного очищения раны.

Согласно некоторым из вариантов реализации, количество наносимого ИДН варьируется от примерно 0,1 г до примерно 2 г стерильной лиофилизированной смеси протеолитических ферментов на 100 $см^2$ поверхности раны. Согласно дополнительным вариантам реализации, количество гидрогеля, наносимого на место раны, составляет примерно 20 г на 100 $см^2$ поверхности раны.

ПРИМЕР 1

Состав геля

Были разработаны следующие очищающие составы:

Ингредиент	% (масс./масс.) в составе	Функция
Смесь протеолитических ферментов, полученная из бромелаина (ИДН)	5*	Активные ингредиенты (ИДН)
Гуаровая камедь	3,5	Гелеобразующий агент
Лактоза	15**	Антиагломерационный агент
Гидрофосфат калия	2,5	Регулирующий pH агент
Дигидрофосфат калия	0,8	Регулирующий pH агент
ПЭГ-3350	2	Пеногасящий агент
Вода для инъекций	Дополнение до 100 %	

* Также оценивали другие количества ИДН (масс./масс.): 0,1%; 0,5%; 1%; и 2%.

** Количество лактозы регулировали в соответствии с количеством ИДН.

Очищающие составы готовили путем смешивания высушенной порошкообразной композиции, содержавшей ИДН, гуаровую камедь, лактозу, гидрофосфат и дигидрофосфат калия и ПЭГ-3350, с водой для получения гидрогеля, имеющего однородный внешний вид и вязкость в диапазоне от 240000 спз до 6200000 спз.

Пример 2

Очищение струпа под действием гелеобразного состава

Целью исследования было определение дозы активных ингредиентов в гелеобразном составе, обеспечивающей максимально эффективное очищение струпа на хронических ранах.

Модель хронической раны реализовывали на гибридных домашних свиньях.

Перед нанесением гелеобразного состава края раны защищали толстым слоем вазелина. На каждое место раны наносили ~2 г гелеобразного состава и закрывали рану на 24 часа, фиксируя невпитывающей повязкой. Каждое место раны фотографировали до и после каждого нанесения. Исследовали следующие дозы: плацебо (0%), 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%.

Процедуру повторяли до 11 последовательных ежедневных обработок или до получения чистого раневого ложа. Этот период обозначали как «период лечения». За периодом лечения следовал двухнедельный «период восстановления» без обработок. В период восстановления раны фотографировали трижды в неделю.

Площадь раны, чистый участок и объем струпа оценивали визуально, измеряя при помощи программного обеспечения ImageJ (NIH, MD, USA), и анализировали при помощи статистического программного обеспечения JMP (SAS Inc., NC, USA).

В первый день обработки все раны были полностью покрыты струпом. Струп состоял из двух отдельных участков:

a. центр раны, закрытый тонким слоем струпа;

b. края раны, характеризующиеся полным некрозом ткани.

Типичные фотографии ран до лечения и после 7 дней или 10 дней лечения гелеобразным составом или гелеобразным носителем показаны на ФИГ. 1A-1F.

В начале лечения на хронических ранах уже был развит струп.ФИГ. 1A и 1D представляют собой типичные фотографии, показывающие хроническую рану до лечения. Струп состоял из двух отдельных участков: центр раны, где кожа полностью отсутствовала, и края раны. В центре развивался тонкий слой струпа, в то время как

по краям струп состоял из некротизированной кожи. В хронических ранах, обрабатываемых гелеобразным составом, содержащим ИДН, струп размягчался и постепенно растворялся от обработки к обработке, до тех пор, пока растворение по краям не приводило к полному отделению струпа от жизнеспособной ткани (ФИГ. 1 B и 1C). Напротив, хронические раны, обрабатываемые гелеобразным носителем, почти не изменяли внешний вид и состояние в течение периода лечения (ФИГ. 1E и 1F).

Чистый участок вычисляли в процентах от общего размера раны. Объем струпа вычисляли в процентах от объема струпа непосредственно перед первой обработкой, учитывая как площадь, так и толщину струпа.

Эффективность лечения оценивали, измеряя площадь под кривой (ППК), где по оси x указывали день обработки, и по оси y - процент чистого участка или процент объема струпа. Чем эффективнее лечение, тем больше площадь под кривой для чистого участка и тем меньше площадь под кривой для объема струпа.

Для оценки раздражения, вызываемого составом, проводили пять оценок слепым методом для каждой раны в соответствии с фотографиями всего эксперимента.

Таблица 1. Сводная таблица результатов очищения

Параметр (Y)	Гелеобразный состав	Плацебо
% чистого участка	82	52
% струпа от дня 0	7	31
ППК чистого	454	274
ППК струпа	531	850

Процент чистого участка от площади раны в конце периода лечения:

Обнаружено, что процент чистого участка в конце лечения относительно исходной площади раны сильно зависит от количества ИДН. Зависимость от количества ИДН была линейной (ФИГ. 2).

Для дозы 5% ИДН в гелеобразном составе в среднем 82% раны было чистым.

Процент струпа от исходного количества для раны в конце периода лечения:

Обнаружено, что процент струпа в конце лечения относительно исходного количества сильно зависит от количества ИДН. Зависимость от количества ИДН была линейной.

Для дозы 5% ИДН в гелеобразном составе в среднем 93% струпа было удалено.

Площадь под кривой (ППК), где по оси x указывали день обработки, и по оси y - процент чистого участка:

Этот параметр показывает очищающую эффективность обработок: чем более эффективны обработки, тем больше ППК. ППК процента чистого участка сильно зависела от количества ИДН. Как показано на ФИГ. 3, зависимость ППК процента чистого участка от количества ИДН была линейной.

Площадь под кривой (ППК), где по оси x указывали день обработки. и по оси y - процент струпа от исходного количества струпа:

Этот параметр показывает эффективность обработок в отношении удаления струпа: чем более эффективны обработки, тем меньше ППК. Было обнаружено, что указанный параметр сильно зависит от количества ИДН. Зависимость от количества ИДН была линейной (ФИГ. 4).

Вместе взятые, полученные результаты показывают, что действие ИДН зависело от дозы и от времени.

Раздражение

Пять экспертов в «слепом» режиме по отношению к обработке оценивали каждую рану на основании фотографий ран в течение всего эксперимента. Было обнаружено, что раздражение, вызываемое плацебо, значительно ниже, чем в группах обработок. Раздражение зависело от количества ИДН и полностью исчезало спустя день или два в восстановительном периоде для всех обработок.

Пример 3

Эффективность и безопасность ИДН в гелеобразном составе - клиническое исследование

Целью настоящего исследования была оценка безопасности и эффективности двух доз: 2% (масс./масс.) и 5% (масс./масс.) гелеобразного состава согласно настоящему изобретению, описанного в Примере 1, также обозначенного ЕХ-02, по сравнению с плацебо, при очистке хронических трофических язв ног и диабетических язв нижних конечностей.

Исследование являлось многоцентровым, проспективным, рандомизированным, плацебо-контролируемым, двойным слепым международным исследованием.

В исследование включали взрослых пациентов с>50% некротической нежизнеспособной ткани/отторгаемой некротической массы/фибрина на хронической ране (трофическая язва ног, диабетическая язва нижних конечностей) размером между 3 $см^2$ и 200 $см^2$ (площадь поверхности).

Пациентов случайным образом распределяли по группам Низкая доза ЕХ-02 (2% масс/масс), высокая доза ЕХ-02 (5% масс./масс.), или Плацебо. Обработку проводили трижды в неделю до 10 нанесений (до 10 посещений) или до достижения полного очищения ранее. Длительность каждого нанесения составляла 24±2 часа или трижды в неделю, а именно 48±4 часов и 72±4 часов для каждого нанесения. После каждого нанесения рану промывали, фотографировали и оценивали размер раны, удаление нежизнеспособной ткани (при помощи программного обеспечения для цифровой планиметрии) и изменения в грануляционной ткани, состояние раны и параметры безопасности. 24-часовые обработки успешно проводили по рабочим дням. На выходные на раны накладывали смоченную солевым раствором марлю по принципу мокрое-к-мокрому.

После завершения периода очищающего лечения пациенты получали лечение по стандартным методикам, и проходили оценку (обследование раны) один раз в неделю до полного закрытия раны или до 12 недель от последнего нанесения (до 12 посещений). Для пациентов, у которых было достигнуто закрытие раны, проводили дополнительные последующие 3 ежемесячных посещения для подтверждения закрытия раны; первое ежемесячное посещение проводили через 2 недели после закрытия раны. Для пациентов, у которых не было достигнуто закрытие раны в течение 12-недельных последующих посещений, проводили только 3-месячное последующее посещение (30 недель). Плацебо готовили в виде только порошка наполнителей и воды для получения геля.

Оценивали следующие конечные точки и сравнивали между ЕХ-02 и Плацебо для всех ран:

Первичная конечная точка:

Случай полного очищения (удаления нежизнеспособной ткани) в конце периода очищения (до 8 дней обработки) Вторичные конечные точки:

1. Время до полного очищения (в пределах до 8 обработок);
2. Число нанесений/дней обработки до полного очищения;
3. Оценка изменений в состоянии очищения раны в течение периода лечения:

процентное уменьшение нежизнеспособной ткани (ежедневно, в течение 8 обработок);

4. Время до полной грануляции (до 12 недель);

5. Случай полной грануляции (на 12 неделе);

6. Процент изменения грануляционной ткани со временем (еженедельно от нулевой линии до 12 недель);

7. Случай полного закрытия раны (до 12 недель). Закрытие раны определяли как полна эпителизация без дренажа и без необходимости в дополнительных повязках, подтвержденная двумя последовательными исследованиями, с промежутком в 2 недели;

8. Врем до полного закрытия раны (до 12 недель);

9. Уменьшение площади раны: процент уменьшения размера раны со временем (еженедельно от нулевой линии до 12 недель);

10. Случай инфекции.

Опытным специалистам в данной области техники понятно, что настоящее изобретение не ограничено конкретными примерами, показанными и описанными выше. Напротив, объем настоящего изобретения определяется следующей формулой изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Способ очищения раны, включающий топическое нанесение на место раны у субъекта, нуждающегося в указанном лечении, терапевтически эффективного количества очищающего состава согласно схеме, включающей до десяти нанесений в течение промежутка времени до четырех недель, причем очищающий состав содержит:

а) композицию в сухой или порошкообразной форме, содержащую:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (ЕС 3.4.22.32) и ананаин (ЕС 3.4.22.31);

(ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты, где указанный водорастворимый гелеобразующий агент представляет собой природный полисахарид, выбранный из группы, состоящей из галактоманнана, глюкоманнана и их комбинации;

(iii) антиагрегационный агент;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) воду,

причем перед применением композицию (а) смешивают с водой (b) с получением указанного очищающего состава, представляющего собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от 2000000 до 8500000 сантипуаз (сП), измеренной с помощью абсолютного вискозиметра, и pH в диапазоне от 6,0 до 8,0,

причем количество белков в указанном очищающем составе варьируется от 0,5 до 5,5% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава, и

причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны по меньшей мере в течение четырех часов для каждого нанесения.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что рана представляет собой хроническую рану.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что хроническая рана выбрана из группы, состоящей из диабетической язвы, трофической язвы, язвы при артериальной недостаточности, пролежневой язвы, послеоперационной раны и посттравматической раны.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что нанесение очищающего

состава осуществляют по схеме, включающей до десяти нанесений, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение примерно 24 часов для каждого нанесения.

5. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что нанесение очищающего состава осуществляют по схеме, включающей до восьми нанесений, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение примерно 24 часов для каждого нанесения.

6. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что нанесение очищающего состава осуществляют по схеме, включающей до 10 нанесений, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение примерно 48 часов для каждого нанесения.

7. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что нанесение очищающего состава осуществляют по схеме, включающей до восьми нанесений, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение примерно 48 часов для каждого нанесения.

8. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что нанесение очищающего состава осуществляют по схеме, включающей до 10 нанесений, три нанесения в неделю, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение промежутка времени, выбранного из группы, состоящей из 48 часов для каждого нанесения и 72 часов для каждого нанесения.

9. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что нанесение очищающего состава осуществляют по схеме, включающей до 8 нанесений, три нанесения в неделю, причем очищающий состав оставляют в контакте с местом раны в течение промежутка времени, выбранного из группы, состоящей из 48 часов для каждого нанесения и 72 часов для каждого нанесения.

10. Способ по любому из пп. 4-9, отличающийся тем, что указанную схему повторяют один раз, два раза или по мере необходимости до полного очищения раны.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что между повторяемыми схемами осуществляют перерыв в нанесении.

12. Способ по любому из пп. 1-11, дополнительно включающий стадию промывания места раны после по меньшей мере четырех часов контакта, после примерно 24 часов контакта, после примерно 48 часов контакта или после примерно 72 часов контакта указанного очищающего состава с местом раны перед следующим нанесением.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что количество белков в очищающем составе составляет от 1 до 5% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что количество белков в очищающем составе составляет 2% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава.

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный полисахарид представляет собой галактоманнан или глюкоманнан.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный галактоманнан представляет собой гуаровую камедь, содержащуюся в количестве, варьирующемся от 0,25 до 5% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава.

17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что указанный антиагрегационный агент представляет собой олигосахарид.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанный олигосахарид выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, маннита и глюкозы.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанный олигосахарид представляет собой лактозу, содержащуюся в количестве, варьирующемся от 10 до 25% (мас./мас.)

от общей массы очищающего состава.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что указанный регулирующий pH агент представляет собой фосфат калия, содержащийся в количестве, варьирующемся от 2 до 10% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный фосфат калия представляет собой комбинацию гидрофосфата калия и дигидрофосфата калия.

22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что pH очищающего состава варьируется от 6,0 до 7,0.

23 Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что вода содержится в количестве от 55 до 87,25% (мас./мас.) от общей массы очищающей композиции.

24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что указанный очищающий состав дополнительно содержит агент, выбранный из группы, состоящей из пеногасящих агентов, антиокислителей и консервантов.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что указанный очищающий состав дополнительно содержит активный агент, выбранный из группы, состоящей из анестезирующих агентов, противовоспалительных агентов, антибиотических агентов, противогрибковых агентов, анальгезирующих агентов, факторов роста и агентов, способствующих заживлению.

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что указанный очищающий состав содержит:

(i) смесь протеолитических ферментов, причем количество белков в очищающем составе варьируется от 0,5 до 5,5% (мас./мас.), предпочтительно, от 1 до 5% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава;

(ii) гуаровую камедь в количестве, варьирующемся от 0,25 до 5% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава;

(iii) лактозу в количестве, варьирующемся от 10 до 25% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава;

(iv) фосфат калия в количестве, варьирующемся от 2 до 10% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава; и

(v) воду в количестве, дополняющем до 100% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что указанный очищающий состав содержит:

Ингредиент	(%) мас./мас. состава
ИДН	2
Гуаровая камедь	3,5
Лактоза	18,05
Гидрофосфат калия	2,5
Дигидрофосфат калия	0,8
ПЭГ-3350	2
Вода для инъекций	71,15

28. Способ по п. 1, отличающийся тем, что очищающий состав получают посредством следующих стадий:

(a) получение композиции в высушенной или порошкообразной форме, содержащей:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина;

(ii) водорастворимый гелеобразующий агент;

(iii) антиагрегационный агент;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) смешивание перед применением композиции (a) с водой с получением указанного

очищающего состава, причем указанный очищающий состав представляет собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от 2000000 до 8500000 сП, измеренной с помощью абсолютного вискозиметра, и pH в диапазоне от 6,0 до 8,0.

29. Очищающий состав, содержащий:

(a) композицию в высушенной или лиофилизированной форме, содержащую:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31);

(ii) водорастворимый гелеобразующий агент, причем указанный водорастворимый гелеобразующий агент отличается от сшитого полимера акриловой кислоты, где указанный водорастворимый гелеобразующий агент представляет собой природный полисахарид, выбранный из группы, состоящей из галактоманнана, глюкоманнана и их комбинации;

(iii) антиагрегационный агент;

(iv) регулирующий pH агент; и

(b) воду,

причем перед применением композицию (a) смешивают с водой (b) для получения очищающего состава, представляющего собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от 2000000 до 8500000 сП, измеренной с помощью абсолютного вискозиметра, и pH в диапазоне от 6,0 до 8,0, причем количество белков в очищающем составе варьируется от 0,5 до 5,5% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава.

30. Очищающий состав по п. 29, включающий:

(a) композицию в высушенной или лиофилизированной форме, находящуюся в первом отделении контейнера или в первом контейнере, содержащую:

(i) смесь протеолитических ферментов, полученную из бромелаина и содержащую бромелаин из стебля (EC 3.4.22.32) и ананаин (EC 3.4.22.31), причем количество белков в очищающем составе варьируется от 0,5 до 5,5% (мас./мас.), предпочтительно, от 1 до 5% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава;

(ii) гуаровую камедь в количестве, варьирующемся от 0,25 до 5% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава;

(iii) лактозу в количестве, варьирующемся от 10 до 25% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава;

(iv) регулирующий pH агент; и

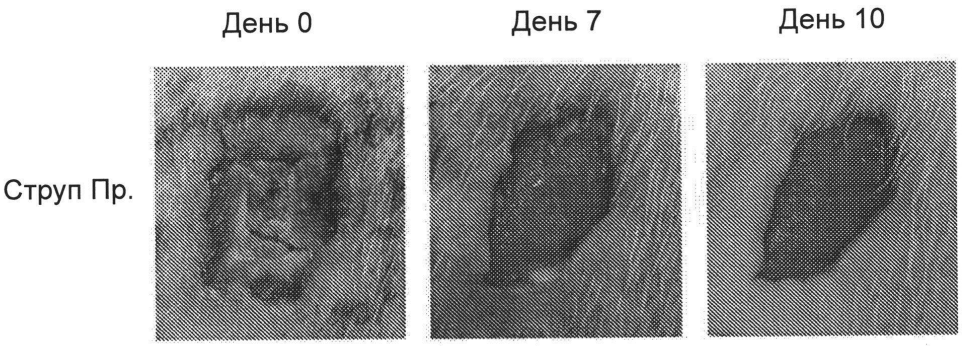
(b) воду в количестве, варьирующемся от 55 до 87,25% (мас./мас.) от общей массы очищающего состава, находящуюся во втором отделении контейнера или во втором контейнере,

причем перед применением композицию (a) смешивают с водой (b) для получения очищающего состава, представляющего собой однородный гидрогель с вязкостью в диапазоне от 2000000 до 8500000 сП, измеренной с помощью абсолютного вискозиметра, и pH в диапазоне от 6,0 до 8,0.

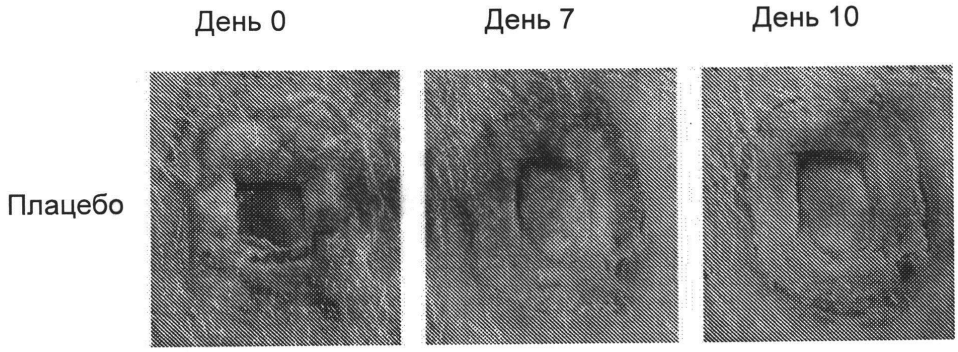
31. Очищающий состав по п. 30, включающий:

Ингредиент	(%) мас./мас. от состава
ИДН	2
Гуаровая камедь	3,5
Лактоза	18.05
Гидрофосфат калия	2,5
Дигидрофосфат калия	0,8
ПЭГ-3350	2
Вода для инъекций	71,15

1

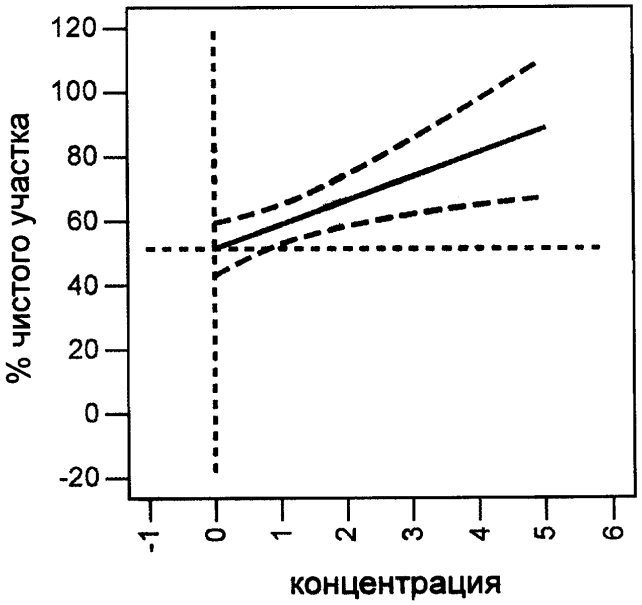


ФИГ. 1A ФИГ. 1B ФИГ. 1C

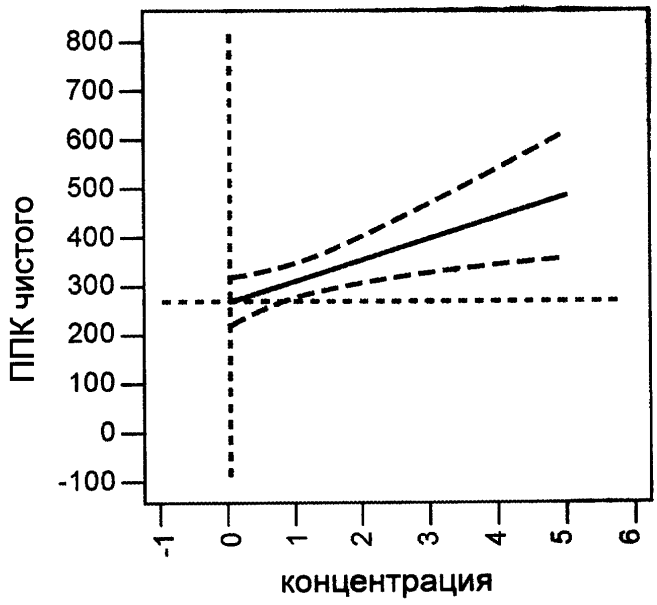


ФИГ. 1D ФИГ. 1E ФИГ. 1F

2

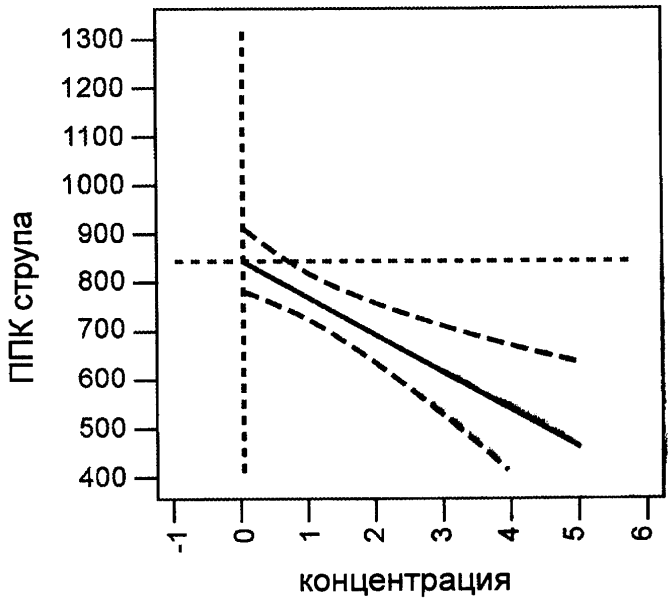

120
100
80
60
40
20
0
-20
% чистого участка
-1
0
1
2
3
4
5
6
концентрация

ФИГ. 2


800
700
600
500
400
300
200
100
0
-100
ППК чистого
-1
0
1
2
3
4
5
6
концентрация

ФИГ. 3

3


1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
ППК струпа
-1
0
1
2
3
4
5
6
концентрация

ФИГ. 4