



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111785** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

**A61K 8/36** (2006.01)

**A61K 9/00**

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61P 17/12** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 12210</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Лікт Флеммінг (DK)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>28.05.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>А-Б-Б-Е-КС АБ,</b> Pipers väg 2A, Box 906, S-170 09 Solna, Sweden (SE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.06.2016</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.02.2015, Бюл.№ 4</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 2460509 A1, 06.06.2012 WO 2011028110 A1, 10.03.2011 WO 0045808 A1, 10.08.2000 Topical formic acid for the treatment of common warts / SHAMSADINI S ET AL. // The Gulf Journal of Dermatology. - Vol 11, № 2. - October 2004. - P. 33-35 Topical formic acid puncture technique for the treatment of common warts / BHAT R M ET AL. // International journal of dermatology, Wiley-Blackwell publishing Ltd, UK. - vol. 40, №6. - 1 June 2001. - P. 415-419 US 5476664 A, 19.12.1995 WARTS / ABBOTT L. G. // BULLETIN OF THE POSTGRADUATE COMMITTEE IN MEDICINE, UNIVERSITY OF SYDNEY. - vol. 19. - 1 March 1964. - P. 301-304 WO 2008128627 A2, 30.10.2008
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.06.2016, Бюл.№ 11</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/SE2012/050566, 28.05.2012</b>	

## (54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОРОДАВОК ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БОРОДАВОК

### (57) Реферат:

Винахід належить до фармацевтичної композиції для місцевого лікування бородавок, яка містить мурашину кислоту та принаймні один C1-C4-алкіловий естер молочної кислоти, при цьому загальна кількість у ваговому співвідношенні зазначеного естеру у композиції становить 10-70 %; шприца-ручки для місцевого застосування, який містить таку композицію; застосування мурашиної кислоти та принаймні одного C1-C4-алкілового естеру молочної кислоти для виробництва такої композиції для місцевого лікування бородавок; способу лікування бородавок, який полягає у місцевому введенні пацієнту, який того потребує, такої композиції.

UA 111785 C2



Зазначений винахід стосується композиції для лікування бородавок, зокрема композиції для місцевого лікування бородавок у ссавців, як-то у людини.

У Європейському патенті 1143966 В1 описано застосування препарату, який містить мурашину кислоту у якості активного інгредієнта для виробництва лікарського засобу для лікування бородавок, спричинених вірусом, у ссавців шляхом місцевого нанесення цього засобу на уражену ділянку. У патенті зазначено, що перед обробкою мурашиною кислотою бородавку необхідно пом'якшити гарячою водою та, у разі необхідності, також усунути тверду шкіру, яка її покриває.

У статті Bhat et al. ("Місцеве лікування звичайних бородавок пункцією мурашиної кислоти" ("Topical formic acid puncture technique for the treatment of common warts"), International Journal of Dermatology 2001, 40, 415-419) відкрили спосіб лікування бородавок, який полягає у місцевому застосуванні мурашиної кислоти з нанесенням проколів голкою.

Завдяки отриманню найкращих відтворюваних результатів, застосування способу нанесення проколів зараз вважається найкращим способом лікування бородавок з застосуванням мурашиної кислоти.

Однак, існує потреба у розробці альтернативних засобів лікування бородавок. Такі засоби можуть задовольняти кільком вимогам, як-то вони можуть бути переважно недорогими, простими у виготовленні, ефективними, стійкими при зберіганні та мають надавати можливість усувати бородавки протягом короткого проміжку часу. Крім того, вони переважним чином повинні бути легкими у застосуванні без допомоги медичного працівника, не мати токсичних властивостей та не спричинювати дискомфорт для пацієнта, тобто вони не повинні мати відштовхуючого запаху або спричинювати біль під час або після застосування.

Деякі пацієнти скаржаться, що існуючі засоби для місцевого лікування бородавок на основі кислоти мають низьку ефективність та неприємний запах, а також лікування триває декілька тижнів та викликає біль.

Також залишається потреба у отриманні композиції, яка може бути застосована пацієнтом без зайвої необхідності у будь-яких попередніх діях перед її нанесенням на бородавки.

Несподівано було виявлено, що композиція, яка містить мурашину кислоту та принаймні один С1-С4 алкіловий естер молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти, переважним чином етиллактат, має особливі переваги при застосуванні для місцевого лікування бородавок.

Зокрема, було несподівано виявлено, що включення до складу композиції принаймні одного С1-С4 алкілового естеру молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти, переважно етиллактату, веде до появи ефекту, подібного отриманому внаслідок застосування проколювання голкою для покращення дії кислоти на бородавки.

Було також виявлено, що при застосуванні композиції відповідно до заявленого винаходу не існує необхідності усувати тверду шкіру, яка покриває бородавки.

Також несподівано було виявлено, що при застосуванні композиції відповідно до заявленого винаходу може не існувати потреби у застосуванні у всіх випадках запропонованих у обмежувальній частині Формули Винаходу високих концентрацій сполук.

Шляхом експериментів було виявлено, що включення до складу композиції принаймні одного С1-С4 алкілового естеру молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти, переважно етиллактату зменшує кут контакту композиції, тобто зменшує поверхневий натяг. Без зв'язку з будь-якою теорією можна вважати, що за рахунок включення одного з алкільних ефірів, як-то етиллактату зменшується кількість або сила водневих зв'язків у композиції, тим самим зменшуючи кут контакту, тоді як включення води та/або спирту може його збільшити. Зменшений кут контакту робить більш легким зіпльовання композиції з поверхнею бородавок з наступним її поглинанням, тобто покращує проникнення композиції винаходу. Це покращене проникнення також може посилити будь-яку противірусну дію мурашиної кислоти. Крім того, зменшений поверхневий натяг полегшує застосування адекватної кількості композиції зі зниженням ризику випадкового нанесення композиції на суміжну здорову шкіру.

Зменшений поверхневий натяг можна легко дослідити шляхом розміщення на плоску поверхню краплі композиції винаходу та порівняння її з краплею композиції з обмежувальної частини Формули Винаходу, як-то композиції, яка містить воду та мурашину кислоту.

Винахіднику також є зрозумілим, що це відкриття ще може бути корисним для розрізнення м'яких та твердих бородавок, зокрема було виявлено, що композиція з меншим вмістом кислоти може бути бажаною у лікуванні м'яких бородавок, тоді як композиція з більшим вмістом кислоти більш ймовірно викликає пошкодження в результаті випадкового нанесення на оточуючу шкіру. Крім того, було відкрито, що застосування у лікуванні м'яких бородавок композиції з високим вмістом кислоти у кількох випадках веде до появи небажаних побічних проявів, хоча

застосування композицій з більшим вмістом кислоти є особливо прийнятним для твердих бородавок, які важко видалити.

Точний механізм дії мурашиної кислоти при лікуванні бородавок досі є невідомим. Припускають, що він полягає у зневодненні інфікованої бородавкою тканини з наступним її руйнуванням. Крім того, мурашина кислота може запобігати прикріпленню вірусних частин до

здорових клітин, тим самим пригнічуючи перенесення вірусу.

Можна припустити, що існує синергічний ефект між мурашиною кислотою та принаймні одним C1-C4 алкіловим естером молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти, як-то етиллактатом, який забезпечує сильну дію цієї композиції, спрямовану проти бородавок. Без зв'язку з будь-якою теорією, винахідник припускає, що сама по собі мурашина кислота діє у якості активного інгредієнта, тоді як, наприклад, етиллактат діє у якості активного носія, дозволяючи отримати досить низьку концентрацію кислоти у місці застосування без виникнення хворобливої чутливості у пацієнта. Крім того, було припущено, що такий носій дозволяє кислоті більш глибоко проникати у бородавку. Винахідник також припустив, що мурашина кислота та етиллактат у присутності води можуть вступати у реакцію з отриманням молочної кислоти, яка незалежним чином діє у якості активного інгредієнта.

Далі наведені аспекти та втілення заявленого винаходу. Досвідченим фахівцем у цій галузі буде зрозуміло, що вони можуть бути поєднані.

Відповідно до аспекту, винаходом передбачено застосування мурашиної кислоти та принаймні одного C1-C4 алкілового естеру молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти, переважно етиллактату для виробництва композиції для місцевого лікування бородавок.

Відповідно до іншого аспекту, винаходом передбачено застосування композиції для місцевого лікування бородавок, яка містить мурашину кислоту та принаймні один C1-C4 алкіловий естер молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти, переважно етиллактат.

Відповідно до іншого аспекту, винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування бородавок, яка містить мурашину кислоту та принаймні один C1-C4 алкіловий естер молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти, переважно етиллактат.

Відповідно до іншого аспекту, винахід стосується фармацевтичної композиції для місцевого лікування бородавок, яка містить мурашину кислоту та не містить води та/або спирту.

Відповідно до іншого аспекту, винахід стосується способу лікування бородавок, який полягає у місцевому введенні пацієнту у разі потреби композиції, яка містить мурашину кислоту та принаймні один C1-C4 алкіловий естер молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти, переважно етиллактат.

Відповідно до іншого аспекту, винаходом передбачено шприц-ручку, який містить композицію відповідно до заявленого винаходу для її місцевого введення. Як показано, цей шприц може бути особливо корисним для застосування фармацевтичної композиції відповідно до заявленого винаходу, оскільки шляхом місцевого застосування такого шприца до бородавки можна досягнути точного контролю місця нанесення цієї композиції. Крім того, кінчиком такої ручки можна розтерти зазначену композицію або втерти її шляхом масажування у бородавку.

Заявлений винахід стосується композиції, яка містить мурашину кислоту та принаймні один C1 -C4 алкіловий естер молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти, переважно етиллактат. Така композиція може бути застосованою для лікування бородавок, звичайно шляхом місцевого лікування бородавок.

Відповідно до іншого аспекту, передбачено композицію для застосування у місцевому лікуванні бородавок, яка містить мурашину кислоту та принаймні один C1-C4 алкіловий естер молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти або суміш будь-яких цих сполук.

Таку композицію можна застосувати з м'яким ватяним тампоном або ватяною паличкою або з ручкою-шприцем, тобто застосувати її без скобління шкіри бородавки та без необхідності проколювати бородавку перед застосуванням. Скобління шкіри бородавки та/або її проколювання може бути пов'язаним з болем, отже цих процедур треба уникати. Уникнення скобління шкіри бородавки та/або її проколювання може покращити комплаєнтність пацієнта (ступень дотримання пацієнтом призначеного лікування).

У одному втіленні цього аспекту, принаймні один зазначений C1-C4 алкіловий естер є етиллактатом.

Етиллактат, також відомий, як етиловий естер молочної кислоти, існує у природі та має приємний запах. Цю сполуку можна отримати, наприклад, шляхом ферментації з різних біологічних джерел. Етиллактат може знаходитися або у лево- (S) або у декстро-(R) формі або

являти собою суміш цих двох форм. Етиллактат, отриманий промисловим шляхом може являти собою рацемічну суміш лево-та декстро-форм.

Відповідно до одного втілення, застосований у заявленому винаході етиллактат є рацемічною сумішшю.

5 Відповідно до іншого втілення, застосований у заявленому винаході етиллактат є етил (-)- $\beta$ -лактатом або більш, ніж 50 % застосованого етиллактату є етил(-)- $\beta$ -лактатом.

Його може бути отримано з допомогою етиллактату, отриманого з природних джерел. Відповідно до бажаного втілення, етиллактат є етил-8(-)-2-гідроксипропаноатом. Переважним чином, цю сполуку отримують з цукру шляхом ферментації.

10 Композиції відповідно до заявленого винаходу переважним чином містять етиллактат. Відповідно до одного втілення, існує припущення, що цей інгредієнт може бути частково або повністю заміщеним принаймні одним C1-C4 алкіловим естером молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти або сумішшю будь-яких цих сполук. Автор заявленого винаходу також припускає, що ці алкілові естери можуть мати протівірусну дію  
15 та/або прийнятні властивості, які посилюють транспортну функцію. Серед актуальних для заявленого винаходу C1-C4 естерів слід відмітити метиловий, етиловий, n-пропіловий, ізопропіловий,  $\eta$ -бутиловий, втор-бутиловий, ізобутиловий та трет-бутиловий естери. Якщо це потрібно, то будь-яка або всі карбоксильні групи можуть бути піддані естерифікації. Також можуть бути прийнятними моноалкілові, діалкілові та/або тріалкілові естери. Бажаними естерами є етилові естери, ще більш бажаними є ізопропілові естери. Крім етиллактату, додатковими бажаними сполуками є діетиловий малат, діізопропіловий малат, моноетиловий тартрат, діетиловий тартрат, моноетиловий цитрат та тріетиловий цитрат.  
20

Відповідно до одного втілення також передбачено, що етиллактат може бути частково або повністю заміщено іншими інгредієнтами з подібними властивостями, як-то молочною кислотою, переважно L-лактатом, яблучною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, оцтовою  
25 кислотою, гліколевою кислотою, пропіоною кислотою, 3-гідроксипропановою кислотою, малоновною кислотою, масляною кислотою, гідроксимасляною кислотою, 1-пропанолом, 2-пропанолом, пропіональдегідом, акролеїном або лактатом натрію або сумішшю будь-яких цих сполук.

30 Визначено цілий ряд різних типів бородавок, які відрізняються формою та місцем ураження, а також типом залученого до їх утворення вірусу папіломи людини. Ці бородавки охоплюють, але без обмеження, звичайні бородавки (*Verruca vulgaris*), плоскі бородавки (*Verruca plana*), ниткоподібні або пальцеподібні бородавки, підошовні бородавки (*Verruca Pedis*), мозаїчні бородавки, бородавки статевих органів (венеричні бородавки, *Condyloma acuminatum*, *Verruca acuminata*) та ногтеві бородавки.  
35

Відповідно до одного втілення, винаходом передбачено застосування композиції, у якому бородавки є звичайними бородавками.

Відповідно до іншого втілення, винаходом передбачено застосування композиції, у якому бородавки є підошовними або плоскими бородавками.

40 Відповідно до іншого втілення, винаходом передбачено застосування композиції, у якому бородавки є ниткоподібними або пальцеподібними бородавками.

Відповідно до іншого втілення, винаходом передбачено застосування композиції, у якому бородавки викликані вірусом папіломи людини (HPV), як-то бородавки є викликаними вірусом генотипу HPV та вибраними з групи, яка охоплює звичайні бородавки, підошовні бородавки,  
45 плоскі бородавки та гострокінцеві кондиломи.

Відповідно до іншого втілення, винаходом передбачено застосування композиції, у якому бородавки викликані вірусом папіломи людини (HPV), як-то вірусом HPV, який належить до типу, вибраного з групи, яка охоплює типи 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 26, 27,  
50 28, 29, 31, 32, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 66, 68, 72, 73, 81, 82 та 89.

Відповідно до іншого втілення, винаходом передбачено композицію для застосування безпосередньо на поверхні бородавок без їх проколювання або скобління шкіри бородавок.

Відповідно до іншого втілення, винаходом передбачено композицію для застосування зі шприцем-ручкою з м'яким кінчиком або з ватним тампоном.

55 Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції, у якій загальна кількість (у ваговому співвідношенні) мурашиної кислоти дорівнює 1-95 %, переважно 2-90 %, більш переважно 3-85 %, переважно 5-80 %, більш переважно 10-70 %, переважно 15-65 %, більш переважно 20-60 %, більш переважно 25-50 %, переважно 30-40 %, більш переважно 30-35 %.

Відповідно до іншого втілення винахід стосується композиції, у якій загальна кількість (у ваговому співвідношенні) мурашиної кислоти дорівнює 60-95 %, більш переважно 70-90 %,   
60

переважно 80-85 %. Така композиція є особливо бажаною для застосування з твердими бородавками. Для такої композиції особливо бажаним є щотижневе застосування.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції для застосування, у якій загальна кількість (у ваговому співвідношенні) мурашиної кислоти дорівнює 60-95 %, більш переважно 70-90 %, переважно 80-85 %.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції для застосування, яка містить 80-85 % мурашиної кислоти (у ваговому співвідношенні); 15-20 % етиллактату (у ваговому співвідношенні); та є істотно вільною від води та/або спирту.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції для лікування твердих бородавок.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції для застосування на долоні або підшви стопи.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції для лікування бородавок, вибраних з групи, яка охоплює звичайні бородавки (*Verruca vulgaris*), підшовні бородавки (*Verruca pedis*) та мозаїчні бородавки.

Альтернативним чином, відповідно до втілення, винахід стосується композиції, в якій загальна кількість (у ваговому співвідношенні) мурашиної кислоти дорівнює 10-60 %, більш переважно 15-50 %, переважно 20-40 %, більш переважно 30 - 35 %. Зниження відсоткового вмісту мурашиної кислоти посилює запах композиції та веде до збільшення комплаєнтності пацієнта. Така композиція є особливо бажаною для лікування м'яких бородавок та для неї особливо бажаним є щоденне застосування.

Відповідно до втілення, винаходом передбачено композицію для лікування, яка містить 30 - 35 % мурашиної кислоти (у ваговому співвідношенні); 65-70 % етиллактату (у ваговому співвідношенні); та є істотно вільною від води та/або спирту. Ця композиція є особливо корисною для лікування м'яких бородавок.

Відповідно до іншого втілення, винаходом передбачено композицію для застосування у інших, ніж долоні або підшви стоп місцях.

Відповідно до іншого втілення, винаходом передбачено композицію для застосування на задній частині стопи, тильній стороні долоні, обличчі, шиї, зап'ясті, колінах або геніталіях.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції для лікування бородавок, вибраних з групи, яка охоплює плоскі бородавки (*Verruca plana*), ниткоподібні або пальцеподібні бородавки, бородавки статевих органів (венеричні бородавки, *Condyloma acuminatum*, *Verruca acuminata*) та навколонігтьові бородавки.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції, в якій загальна кількість (у ваговому співвідношенні) алкілового естеру, як-то етиллактату, дорівнює 1-95 %, переважно 2-90 %, більш переважно 3-85 %, переважно 5-80 %, більш переважно 10-70 %, переважно 15-65 %, більш переважно 20-60 %, більш переважно 25-50 %, переважно 30 - 40 %, більш переважно 30 - 35 %.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції, в якій загальна кількість (у ваговому співвідношенні) C1-C4 алкілового естеру, як-то етиллактату, дорівнює 40-90 %, більш переважно 50-85 %, переважно 60-80 %, більш переважно 65-70 %.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції, в якій загальна кількість (у ваговому співвідношенні) C1-C4 алкілового естеру, як-то етиллактату, дорівнює 2-50 %, більш переважно 3-40 %, переважно 5-35 %, більш переважно 10-30 %, переважно 15-20 %.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції, яка містить молочну кислоту, загальна кількість якої (у ваговому співвідношенні) переважним чином дорівнює 2-90 %, більш переважно 3-85 %, переважно 5-80 %, більш переважно 10-70 %, переважно 15-65 %, більш переважно 20-60 %, більш переважно 30 - 50 %, переважно 35-40 %.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції, в якій об'єднана загальна кількість мурашиної кислоти та C1-C4 алкілового естеру, як-то етиллактату дорівнює принаймні 60 %, більш переважно принаймні 70 %, переважно принаймні 80 %, більш переважно принаймні 90 %, переважно принаймні 95 %, більш переважно принаймні 97 %, більш переважно принаймні 98 %, переважно принаймні 99 %, більш переважно 100 % (у ваговому співвідношенні).

Відповідно до іншого втілення винаходу, композиція за винаходом може мати фармацевтично прийнятні носії, як-то вода, олія, гліцерин, спирт або їх суміші, наприклад з метою досягнення додаткового ефекту розм'якшення поверхні та навколишнього оточення бородавок.

Відповідно до іншого втілення, композиція з а винаходом може містити додаткові активні інгредієнти або домішки, як-то, але без обмеження, *Callitris Intratropica*, *Lavandula Angustifolia*,

*Melaleuca Alternifolia*, лимонне масло та суміші будь-яких цих компонентів. Дос відченому у цей галузі фахівцеві відомо про існування додаткових фармацевтично прийнятних наповнювачів, які можуть бути об'єднані з цим винаходом.

Відповідно до іншого втілення, композиція за винаходом може бути істотно вільною від води та/або етанолу.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції для місцевого лікування бородавок, яка у якості активного інгредієнту містить мурашину кислоту та менш, ніж 15 %, переважно менш, ніж 10 %, переважно менш, ніж 5 %, переважно менш, ніж 3 % та більш переважно істотно не містить води та/або спирту, як-то етанолу.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується композиції для місцевого лікування бородавок, яка містить мурашину кислоту у якості активного інгредієнта, як-то композиції за винаходом та додатково містить принаймні один барвник, наприклад, фарбу або пігмент, як-то каротен. Це втілення може сприяти належному нанесенню композиції на бородавку та уникненню її контакту з оточуючою тканиною та шкірою. Особливо бажаним є барвник з дискретним кольором або з таким кольором, який зникає з бородавок після застосування препарату. Застосування таких барвників може покращити відношення пацієнта до процесу лікування.

Відповідно до іншого втілення, композиція за винаходом може знаходитися у вигляді емульсії, крему, пасту, мазі, лосьйону, суспензії, гелю, спрею та / або разом з прийнятним для лікування носієм для місцевого застосування.

Відповідно до іншого втілення, композиція за винаходом може бути призначеною для лікування людини або для ветеринарного застосування.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується фармацевтичної композиції для медичного застосування.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить мурашину кислоту та принаймні один C1-C4 алкіловий естер молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти або суміш будь-яких цих сполук, переважно етиллактат; переважно для лікування бородавок.

Відповідно до іншого втілення, винахід стосується застосування мурашиної кислоти та принаймні одного C1-C4 алкілового естеру молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти або суміші будь-яких цих сполук для виробництва композиції відповідно до заявленого винаходу, як-то композиції для місцевого лікування бородавок.

У іншому аспекті винаходу передбачено спосіб лікування бородавок, який полягає у застосуванні до пацієнта, який цього потребує, композиції для місцевого введення, яка містить мурашину кислоту та принаймні один C1-C4 алкіловий естер молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти або лимонної кислоти або суміші будь-яких цих сполук.

У одному втіленні цього аспекту, принаймні один C1-C4 алкіловий естер є етиллактатом.

У іншому втіленні цього аспекту, композицію застосовують безпосередньо до бородавки без її проколювання або скобління шкіри бородавок.

У іншому втіленні цього аспекту, загальна кількість (у ваговому співвідношенні) мурашиної кислоти у композиції дорівнює 60-95 %, більш переважно 70-90 %, переважно 80-85 %.

У іншому втіленні цього аспекту, композиція містить 80-85 % мурашиної кислоти (у ваговому співвідношенні); 15-20 % етиллактату (у ваговому співвідношенні) та істотно позбавлена води та/або спирту. Така композиція може бути застосована для лікування твердих бородавок. Звичайно цю композицію застосовують на долонях або підшвах стоп.

У іншому втіленні цього аспекту, загальна кількість (у ваговому співвідношенні) мурашиної кислоти у композиції дорівнює 10-60 %, більш переважно 15-50 %, переважно 20-40 %, більш переважно 30 - 35 %.

У альтернативному втіленні цього аспекту, композиція містить 30 - 35 % (у ваговому співвідношенні) мурашиної кислоти; 65-70 % (у ваговому співвідношенні) етиллактату; та є істотно вільною від води та/або спирту. Така композиція може бути застосована для лікування м'яких бородавок. Її також можна застосовувати у інших місцях тіла, окрім долонь або підшов стоп, як-то на задній частині стопи, тильній стороні долоні, обличчі, шиї, зап'ясті, колінах або геніталіях. Ця композиція може містити менш, ніж 15 %, переважно менш, ніж 10 %, більш переважно менш, ніж 5 %, переважно менш, ніж 3 % або більш переважно бути позбавленою води та/або спирту, як-то етанолу.

У іншому аспекті винаходу передбачено композицію, яка містить 30 - 35 % мурашиної кислоти (у ваговому співвідношенні); 65-70 % етиллактату (у ваговому співвідношенні); та є істотно вільною від води та/або спирту.

У іншому аспекті винаходу передбачено композицію, яка містить 80-85 % мурашиної кислоти (у ваговому співвідношенні); 15-20 % етиллактату (у ваговому співвідношенні); та є істотно вільною від води та/або спирту.

5 Якщо не зазначено іншого, то всі наведені тут пропорції та відсоткові співвідношення знаходяться у вигляді вагових співвідношень.

Всі наведені тут посилання включені до цієї заявки шляхом посилання.

Супроводжуючі приклади наведені нижче з пояснювальною метою без обмеження винаходу. Досвідченим фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що аспекти та втілення винаходу, а також пункти Формули Винаходу можуть бути поєднані між собою.

10 Приклади.

Приклад 1.

У цьому прикладі було здійснено порівняння трьох різних композицій шляхом їх місцевого нанесення на бородавки пацієнтів (людей).

15 Першу композицію (А) отримали шляхом змішування 30 % мурашиної кислоти з 70 % етиллактатом (у ваговому співвідношенні).

Другу композицію (В) отримали шляхом змішування 85 % мурашиної кислоти з 15 % етиллактатом (у ваговому співвідношенні).

Третьою композицією (С) був препарат Дуофільм від GSK, який, як було зазначено, містив 16,7 % саліцилової кислоти та 16,7 % молочної кислоти.

20 90 пацієнтів з бородавками розділили на три групи по 30 осіб, які отримали наступне лікування:

Група I: композиція (А). Цю композицію застосовували раз на добу протягом 12 -тижневого максимального строку або до повного видалення бородавок.

25 Група II: композиція (В). Цю композицію застосовували раз на тиждень протягом 12 -тижневого максимального строку або до повного видалення бородавок.

Група III: композиція (С). Цю композицію застосовували раз на добу протягом 12 -тижневого максимального строку або до повного видалення бородавок.

Кількість пацієнтів	Група I	Група II	Група III
Виключені з досліджень <sub>s</sub>	6	7	8
Зменшення	3	1	2
Відсутність позитивного результату	3	2	5
Усунення	18	20	15
Разом	30	30	30

30 Під "виключеними з досліджень" маються на увазі пацієнти, які не завершили дослідження, тобто не прийшли на перевірку до моменту завершення досліджень.

Пацієнти, виключені з досліджень	Група I	Група II	Група III
	20 %	23 %	27 %

Пацієнти, які пройшли дослідження	Група I	Група II	Група III
Зменшення	13 %	4 %	9 %
Відсутність позитивного результату	13 %	9 %	23 %
Усунення	75 %	87 %	68 %

Відсоток усунутих бородавок	Група I	Група II	Група III
	50 %	90 %	45 %

35 В цілому, збільшення концентрації мурашиної кислоти веде до зростання ефективності. Проте, це веде також до зростання скарг пацієнтів на біль, який виникає в результаті застосування композиції з більшим вмістом мурашиної кислоти. Було відкрито, що композиція (А) була особливо прийнятною для лікування бородавок у інших, ніж руки та стопи, місцях, як-то у інших, ніж долоні та поверхні стоп, місцях, тоді як композиція (В) була особливо прийнятною для лікування бородавок на руках та стопах, особливо на Долонях та поверхнях стоп. З трьох досліджуваних композицій, застосування композиції (С) призвело до появи найбільшої кількості пацієнтів, які були виключені з досліджень, найбільшого рівню відсутності позитивного результату серед пацієнтів та до найнижчого відсотку усунутих бородавок.

45 Порівняльний приклад 1.



На бородавки була нанесена суміш, яка містила 85 % мурашиної кислоти та 15 % води. Для введення суміші застосовано технологію проколювання.

Результати, отримані завдяки застосуванню цієї технології можна було порівняти з ефектом, отриманим в результаті застосування другої суміші (В) відповідно до заявленого винаходу.  
5 Проте, оскільки застосування другої суміші (В) не вимагало застосування проколювання, цю композицію (В) наносили безпосередньо на бородавки.

Порівняльний приклад 2.

Суміш, яка містила 85 % мурашиної кислоти та 15 % води застосовували шляхом нанесення на шкіру пацієнтів (людей чоловічої статі). Ця суміш мала неприємний запах та викликала біль в  
10 результаті застосування.

Передбачення композицій винаходу.

Запропоновані у Таблиці 1 композиції можливо буде отримано або передбачено їх отримання шляхом змішування інгредієнтів при кімнатній температурі.

Таку композицію можна нанести на бородавку у вигляді краплі з застосуванням бавовняної  
15 палички або ручки-шприца.

Таблиця 1

№ композиції	Мурашина кислота	Етил лактат	Молочна кислота	Лавандова олія	Олія кіпарисової сосни	Олія чайного дерева	Вода	Гліцерин	Загальн. вміст
1	85 %	15 %							100 %
2	33 %	56 %	10 %	1 %					100 %
3	3 %	87 %	10 %						100 %
4	10 %	80 %	10 %						100 %
5	50 %	30 %	20 %						100 %
6	50 %	15 %	30 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	100 %
7	20 %	70 %	10 %						100 %
8	40 %	35 %	20 %	4 %				1 %	100 %
9	35 %	40 %	5 %	10 %	1 %	4 %		5 %	100 %
10	60 %	20 %	5 %				10 %	5 %	100 %
11	20 %	30 %	10 %	15 %			10 %	15 %	100 %
12	80 %	15 %		3 %				2 %	100 %
13	75 %	5 %	15 %		5 %				100 %
14	70 %	25 %		2 %		2 %		1 %	100 %
15	30 %	25 %	40 %					5 %	100 %
16	45 %	15 %	40 %						100 %
17	10 %	90 %							100 %
18	15 %	80 %	5 %						100 %
19	35 %	50 %	10 %				5 %		100 %
20	30 %	15 %	50 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	100 %
21	40 %	50 %	10 %						100 %
22	25 %	50 %	25 %						100 %
23	14 %	70 %	10 %	1 %				5 %	100 %
24	35 %	65 %							100 %
25	30 %	70 %							100 %

Вимірювання кута контакту.

Вимірювання кута контакту сумішей а) мурашиної кислоти та води; та б) мурашиної кислоти та етиллактату здійснювали за наступною схемою:

1) Очищене метанолом покривне скло промили водою та підсушили з азотом...

2) Рідкі суміші перемішали на обертальному столі протягом 10 хв.

3) Для кожного порівняння було застосовано два покривних скла, на кожне з яких було нанесено по три краплі кожного зразка.

25 Кожен розчин (суміш) вимірювали на двох різних поверхнях (по 3 краплі на кожній поверхні). При дослідженні кута контакту була виявлена значна різниця між зразками. Результати наведені у Таблиці 2 нижче.

Таблиця 2.

Зиміряні показники середнього сутя контакту сумішей	+ вода до 100 % (у ваговому співвідношенні)	+ етиллактат до 100 % (у ваговому співвідношенні)
35 % мурашина кислота	31	16
85 % мурашина кислота	18	10

Попередні експерименти виявили, що вибрані композиції за винаходом можуть у сприятливих обставинах повністю усувати піддані лікуванню бородавки протягом 2-3 днів при щоденному місцевому введенні. У інших випадках на це може знадобитися більше часу, як-то 1, 2 або 3 тижні. Особливого успіху було досягнуто при лікуванні нитковидних бородавок на обличчі пацієнта. На відміну від цього, при застосуванні суміші порівняльного прикладу 2 для усунення бородавок на руках та стопах пацієнтів знадобилося лікування, яке тривало кілька тижнів (в середньому близько місяця). Про успішне усунення бородавок з обличчя пацієнта з допомогою суміші порівняльного прикладу не було повідомлено. Крім того, деякі суб'єкти скаржилися на болі при застосуванні суміші порівняльного прикладу 2, наприклад, при нанесенні цієї суміші на шкіру.

Застосування знижених концентрацій мурашиної кислоти веде до усунення запаху та болю, пов'язаного з застосуванням суміші для лікування бородавок, яка містить мурашину кислоту. Раніше загальноприйнятною точкою зору було те, що для ефективного лікування бородавок суміш повинна містити велику концентрацію мурашиної кислоти, як-то приблизно 85 %, однак заявлений винахід дозволяє лікувати бородавки з застосуванням менших концентрацій цієї сполуки. Знижені концентрації мурашиної кислоти роблять можливим частіше, як-то щоденно, застосовувати лікувальну композицію та, тим самим, концентрація активних інгредієнтів in situ може зберігатися приблизно на сталому рівні порівняно з щотижневим застосуванням композиції. Лікувальні суміші з високою концентрацією мурашиної кислоти звичайно також потребують застосовувати подовжені інтервали у часі між їх введеннями, оскільки застосування високої концентрації мурашиної кислоти може бути пов'язано з болем та виникненням пошкоджень шкіри, яка оточує бородавки у разі випадкового попадання на неї лікувальної суміші, тому для відновлення такої шкіри між застосуваннями цієї суміші також буде потрібен деякий час.

Крім того, застосування лікувальної суміші за винаходом не потребує попередньої обробки гарячою водою або скобління твердої шкіри. На додачу до цього, оскільки, на відміну від порівняльних прикладів, композиція заявленого винаходу є позбавленою неприємного запаху, вона може бути легко нанесена на обличчя, плечі, ноги та тіло пацієнтів з добрим рівнем комплаєнтності. Також композицію за винаходом можна наносити на інші частини шкіри, як-то на руки та стерли пацієнтів, з подібним позитивним результатом.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Композиція, яка містить мурашину кислоту та принаймні один C1-C4-алкіловий естер молочної кислоти для застосування у місцевому лікуванні бородавок, при цьому загальна кількість у ваговому співвідношенні зазначеного естеру у композиції становить 10-70 %.
- Композиція для застосування за п. 1, в якій принаймні один C1-C4-алкіловий естер є етиллактатом.
- Композиція для застосування за п. 1 або п. 2 для безпосереднього нанесення на бородавки без проколювання або скобління їх шкіри.
- Композиція для застосування за будь-яким з попередніх пунктів, в якій загальна кількість у ваговому співвідношенні мурашиної кислоти дорівнює 70-90 %, переважно 80-85 %.
- Композиція для застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яка містить 80-85 % мурашиної кислоти у ваговому співвідношенні, 15-20 % етиллактату у ваговому співвідношенні, та суттєво не містить води та/або спирту.
- Композиція для застосування за п. 4 або 5, яку призначено для лікування твердих бородавок.
- Композиція для застосування за п. 6, яку призначено наносити на долоню або на підшву стопи.
- Композиція для застосування за будь-яким з пп. 1-3, в якій загальна кількість у ваговому співвідношенні мурашиної кислоти дорівнює 10-60 %, більш переважно 15-50 %, переважно 20-40 %, більш переважно 30-35 %.

9. Композиція для застосування за п. 8, яка містить 30-35 % мурашиної кислоти у ваговому співвідношенні, 65-70 % етиллактату у ваговому співвідношенні, та є істотно вільною від води та/або спирту.
10. Композиція для застосування за п. 9, яку призначено для лікування м'яких бородавок.
- 5 11. Композиція для застосування за будь-яким з пп. 8-10, яку призначено наносити на інші, ніж долоня або підшва стопи, місця.
12. Композиція для застосування за п. 11, яку призначено наносити на задню частину стопи, тильну сторону долоні, обличчя, шию, зап'ястя, коліна або геніталії.
13. Композиція для застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яка містить менш ніж 15 %, переважно менш ніж 10 %, більш переважно менш ніж 5 %, переважно менш ніж 3 %, більш переважно суттєво не містить води та/або спирту, як-то етанолу.
- 10 14. Композиція для застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яка містить близько 30 % мурашиної кислоти та близько 70 % етиллактату у ваговому співвідношенні.
- 15 15. Композиція для застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яка містить близько 85 % мурашиної кислоти та близько 15 % етиллактату у ваговому співвідношенні.
16. Шприц-ручка для місцевого застосування, яка містить композицію для застосування за будь-яким з попередніх пунктів.
17. Застосування мурашиної кислоти та принаймні одного С1-С4-алкілового естеру молочної кислоти для виробництва композиції для місцевого лікування бородавок, при цьому загальна кількість у ваговому співвідношенні зазначеного естеру у композиції становить 10-70 %.
- 20 18. Спосіб лікування бородавок, який полягає у місцевому введенні пацієнту, який того потребує, композиції, яка містить мурашину кислоту та принаймні один С1-С4-алкіловий естер молочної кислоти, при цьому загальна кількість у ваговому співвідношенні зазначеного естеру у композиції становить 10-70 %.
- 25 19. Спосіб за п. 18, в якому принаймні один С1-С4-алкіловий естер є етиллактатом.
20. Спосіб за п. 18, в якому зазначену композицію застосовують для безпосереднього нанесення на бородавки без проколювання або скобління їх шкіри.
21. Спосіб за п. 18, в якому загальна кількість у ваговому співвідношенні мурашиної кислоти у композиції дорівнює 70-90 %, переважно 80-85 %.
- 30 22. Спосіб за п. 18, в якому композиція містить 80-85 % мурашиної кислоти у ваговому співвідношенні, 15-20 % етиллактату у ваговому співвідношенні, та є істотно вільною від води та/або спирту.
23. Спосіб за п. 22, в якому композицію наносять на тверді бородавки.
24. Спосіб за п. 22 або 23, в якому композицію наносять на долоні або підшви стопи.
- 35 25. Спосіб за п. 18, в якому загальна кількість у ваговому співвідношенні мурашиної кислоти у композиції дорівнює 10-60 %, більш переважно 15-50 %, переважно 20-40 %, більш переважно 30-35 %.
26. Спосіб за п. 18, в якому композиція містить 30-35 % у ваговому співвідношенні мурашиної кислоти, 65-70 % у ваговому співвідношенні етил лактату, та суттєво не містить води та/або спирту.
- 40 27. Спосіб за п. 26, в якому композицію наносять на м'які бородавки.
28. Спосіб за п. 26 або 27, в якому композицію наносять на інші, ніж долоня або підшва стопи, місця.
29. Спосіб за п. 26 або 27, в якому композицію наносять на задню частину стопи, тильну сторону долоні, обличчя, шию, зап'ястя, коліна або геніталії.
- 45 30. Спосіб за п. 18, в якому композиція містить менш ніж 15 %, переважно менш ніж 10 %, більш переважно менш ніж 5 %, переважно менш ніж 3 %, більш переважно суттєво не містить води та/або спирту, як-то етанолу.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябо

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601