



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41989 (13) C2

(51) 7 A61K9/06, A61K31/045,  
A61P17/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ВИГЛЯДІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНОЇ ШКІРИ**

(21) 96103958

(22) 20 03 1995

(24) 15 10 2001

(31) 0325/94

(32) 21 03 1994

(33) DK

(86) PCT/EP95/01025, 20 03 1995

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Браун Томсен Йохн, FR, Меллер Енс Крістіан, DK

(73) БРАУН ТОМСЕН ЙОХН, FR

(56) EP, 0320254 A1, МПК 4 А 61 К 47/00, 08 12 1988 р

(57) 1 Фармацевтическая композиция в виде геля для лечения кожных заболеваний, включающая жидкость и высокомолекулярный полимерный желирующий агент, растворенный в жидкости, отличающаяся тем, что композиция содержит более 90 вес % низшего алканолола относительно общего веса всей композиции и менее 10 вес % воды от общего веса композиции

2 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что концентрация воды ниже равновесного количества при температурах в диапазоне от 20 до 24°C и при относительной влажности от 50 до 100%

3 Композиция по п 1 или п 2, отличающаяся тем, что состоит по существу только из желирующего агента, алканолола и воды

4 Композиция по п 1 или п 2, отличающаяся тем, что дополнительно содержит эффективное количество агента, усиливающего действие спирта при лечении кожного заболевания и которая по существу свободна от других фармацевтически активных компонентов

5 Композиция по п 4, отличающаяся тем, что включает основание, предпочтительно в количестве, обеспечивающем pH в пределах от 6 до 9,5, такое, как неорганическая щелочь или органическое основание, предпочтительно выбранное из гидроксида натрия и калия и триэтиламина

6 Композиция по любому из пп 1-5, отличающаяся тем, что алканол выбирают из этанола, изопропанола и их смесей, предпочтительно этанола

7 Композиция по любому из пп 1-6, отличающаяся тем, что желирующий агент представляет собой производное целлюлозы, предпочтительно эфир целлюлозы и более предпочтительно этил-гидроксипропилцеллюлозу

8 Композиция по любому из пп 1-7, отличающаяся тем, что концентрация воды составляет менее 5%, предпочтительно менее 3,3% от веса алканолола плюс вода

9 Композиция по любому из пп 1-8, отличающаяся тем, что она помещена в непроницаемый для влаги или влажного пара контейнер

10 Композиция по любому из пп 1-9, отличающаяся тем, что ее используют для лечения кожи, инфицированной вирусом

11 Композиция по п 10, отличающаяся тем, что вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Herpes simplex

12 Композиция по любому из пп 1-9, отличающаяся тем, что ее используют для лечения кожи, инфицированной эктопаразитами

13 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что в качестве желирующего агента содержит эффективное для желирования количество этил-гидроксипропилцеллюлозы

14 Композиция по п 13, отличающаяся тем, что ее используют в качестве фармацевтического препарата

15 Способ лечения инфицированной кожи, отличающийся тем, что его осуществляют посредством местного нанесения на инфицированный участок кожи гелевой формы фармацевтической композиции, включающей полимерный желирующий агент, более 90 вес % низшего алканолола и менее 10 вес % воды относительно общего веса композиции

16 Способ по п 15, отличающийся тем, что проводят лечение, которое достаточно эффективно для оказания воздействия на слой кожи, лежащий ниже рогового слоя

17 Способ по п 15 или п 16, отличающийся тем, что композиция остается в контакте с пораженным вследствие заболевания участком кожи в течение периода времени не менее 2 часов, предпочтительно не менее 4 часов, с образованием прилипающей барьерной пленки, состоящей из упомянутого полимера

18 Композиция по пп 1-9, отличающаяся тем, что ее используют для лечения заболеваний слоев кожи, лежащих ниже рогового слоя, посредством местного нанесения на кожу

Настоящее изобретение относится к неиспаряемому гелю, образующему матрицу и обладающему адгезивностью к коже, для локального лечения заболеваний кожи, а также для первичной и вторичной профилактической обработки ран и для дезинфекции кожи и т.п. как у человека, так и у животных. Более точно, настоящее изобретение относится к гелю, содержащему низший алканол в концентрации более 90% и желирующий агент такого как этил(гидроксиэтил)целлюлоза или другой подходящий желирующий агент и возможные добавки, при этом данный гель может быть использован для нанесения на кожу эффективно, легко и без осложнений.

Предпосылки создания изобретения

Инфекционные заболевания кожи, как микробного, так и паразитического характера, широко распространены. В числе ряда примеров заболеваний кожи могут быть названы вирусные инфекции кожи, вызванные, например, вирусом *Herpes simplex* или вирусом *Varicellae zoster*, бактериальные инфекции кожи, вызванные, например, *Staphylococcus aureus* грибковые инфекции, вызванные, например, *Trichophyton rubrum*, а также заболевания, вызванные паразитами, такими, как *Sarcoptes scabiei* var *hominis* для уничтожения паразитов. Вирусная инфекция, вызванная *Herpes simplex*, встречается примерно в количестве 100 миллионов новых случаев в год.

*Herpes simplex* вызывается вирусом *Herpes simplex* (HSV). Этот вирус существует в виде двух разных антигенных типов: тип 1 и тип 2. Герпес на губах и вокруг рта (*Herpes labialis*) обычно вызывается вирусом типа 1, а большая часть случаев герпеса на гениталиях и вокруг них (*Herpes genitalis*) вызывается вирусом типа 2.

Первая инфекция, вызванная вирусом HSV (первичная инфекция), варьирует симптоматологически. Обычно она имеет место в детском возрасте. В ходе первой инфекции ДНК вируса HSV включаются в клетки. Происходит перемещающаяся пролиферация вируса, которая приводит к вспышкам заболеваний герпесом за счет включенной ДНК-HSV (такие вспышки обычно называют вторичными инфекциями). Большая часть вспышек заболеваний герпесом у взрослых людей представляет собой вторичную инфекцию, которая обостряется в связи со снижением устойчивости, при лихорадочных заболеваниях (например, при пневмонии), травмах или под действием холода, тепла или света.

Заболевание начинается с покраснения, набухания, зуда и боли в инфицированной области, которые дальше приводят к некрозу и нагноению, представляющему собой наиболее мучительный симптом. Спонтанное излечение ран происходит примерно в течение 10-14 дней.

Вспышка заболевания, вызванная упомянутым выше *Herpes genitalis*, идентична развитию заболеваний, вызванных *Herpes labialis*, за исключением того, что *Herpes genitalis* расположен на гениталиях и вокруг них.

Количество терапевтических препаратов для лечения, например, HSV инфекций кожи очень ограничено, а имеющаяся в настоящее время антивирусная химиотерапия еще не смогла убедительно доказать свою эффективность. Кро-

ме того, имеется некоторое количество продуктов, направленных на улучшение излечения ран, вызванных HSV, а также на ингибирование дальнейших вспышек. Однако, ни один из этих продуктов не продемонстрировал убедительного эффекта.

Бактериальные инфекции, такие как пустулы, отдельные или в сочетании с *Acne vulgaris*, представляют собой примеры других кожных заболеваний, в отношении которых до сих пор не имеется адекватных видов лечения. В случае *Acne* в настоящее время считается, что липолиз триглицеридов с помощью *Propionibacterium acnes* высвобождает жирные кислоты, считается, что упомянутые жирные кислоты способствуют течению воспалительного процесса в фолликулярной стенке, в которой затем может появиться прободение. Выделение фолликулярного содержимого приводит к перифолликулярному воспалению. Перекись бензоила, применяемая в настоящее время для лечения *acne*, имеет механизм действия, определяемый его широким спектром антимикробного действия, направленного как на первичное воспаление, так и на вторичную инфекцию. Применяемый в настоящее время способ лечения, основанный на перекиси бензоила, имеет свойственные ему проблемы, которые включают в том числе снижение эффективности или потерю эффективности и обратимые реакции, такие как появление эритемы, жжения и шелушения кожи.

Из литературы известно применение спирта в качестве дезинфицирующего агента, например, против вирусов, включая HSV (см., например, R. Tyles, *Journal of Hospital Infection*, 8, 22-29, 1987). При использовании спиртов в качестве обычных жидкостей достигается слабый и очень непродолжительный эффект в связи с быстрым испарением спиртов. Использование спиртов при концентрациях ниже 90 вес % также дает неадекватные результаты.

Кроме того, Молденхауер (Moldenhauer, in *Zbl Bakt Hyg*, J Abt Orig. B 179, 544-554, 1984) провел сравнение поверхностных дезинфицирующих свойств этанола, изопропанола, формальдегида и хлорида бензалкония при суспендировании вирусной суспензии (включая HSV, вирус гриппа, вирус коксаки В и эпидемического паротита) в указанных соединениях или их растворах. Концентрации спирта свыше 90% не исследовались. Кроме того, в приведенных двух ссылках спирт использовался для дезинфекции поверхности, а не для лечения инфекции и ее симптомов.

В патенте US 5145663 упоминается дезинфицирующий агент, состоящий из 65-75% изопропилового спирта, 8-12% пропиленгликоля и потенциальных инертных ингредиентов или дезинфицирующих веществ или антисептиков. В патенте не упоминаются гели.

В патенте GB-A-2017491 используется гель, содержащий спирт в качестве жидкости для бактериальной дезинфекции при мытье рук.

В приведенных выше ссылках, описывающих использование спирта, либо в качестве самих по себе, либо в качестве растворителя других активных дезинфицирующих агентов для поверхностной дезинфекции кожи, спирт остается в кон-

также с кожей в течение относительно короткого периода времени. Композиции, если они представляют собой композиции для мытья и которые могут содержать загуститель, такой, как хлорид натрия, обычно смываются водой. При обработке композициями, не требующими смывки, и спиртовыми протирками, происходит нанесение относительно низкого количества композиций и спирт испаряется быстро. В частности, спирт не контактирует достаточно длительное время с кожей в связи с проникновением в слои, лежащие под роговым слоем (дерма и эпидермис).

Этанол широко использовался в фармацевтических композициях, применяемых для местного нанесения на кожу. Также для такого нанесения использовались композиции, включающие желирующий агент. Однако, ни в одной из приведенных публикаций не приводится использование спирта самого по себе в качестве средства для лечения кожных заболеваний. А приведенные ниже ссылки являются релевантными.

В патентах US 3016328 и US 4590214 упоминается смесь диалдегида и спирта. Не вдаваясь в оценку эффекта, можно только отметить, что ни один из указанных продуктов не включает спирт и гелеобразующие агенты.

В WO 93/00114 описывается способ для снижения длительности HSV инфекции при нанесении смеси анестезирующего и поверхностно активного ингредиента с подходящей антивирусной активностью. В данном случае нет упоминания о желирующем агенте.

В патенте US 4247547 описывается использование гелей, содержащих спирты и дерматологически активное соединение третиноин для лечения аспе. Третиноин является раздражающим веществом и композиции оказались полностью непригодными для лечения кожи, инфицированной HSV. Кроме того, остается неясной концентрация воды в этих композициях.

В Chemical Abstracts (90 76564g, 1979) раскрывается антисептическая паста, содержащая примерно 80 вес % этанола, 13% воды и загуститель.

В патенте US 5013545 описывается гель, состоящий из 60-90% этанола, 0,5-30% воды и активного ингредиента, такого, как антигистаминный ингредиент. В настоящем патенте не указывается активность, направленная на вирусные инфекции, в частности, на Herpes. Кроме того, ни один из приведенных примеров не раскрывает способа получения стабильного геля, содержащего более 80% спирта.

В патенте US 5098717 описывается гель, основанный на 60-90% этанола и содержащий в качестве активных антигистаминный и противозудный ингредиенты.

Гели-носители для фармацевтических препаратов, основанные на этаноле и воде, описаны в патентной литературе (см., в частности, SE 466134). В патенте US 4593048 упоминается, что проникновение в кровообращение фармацевтических препаратов, растворенных в этаноле и нанесенных местно, усиливается при использовании различных адъювантов. Формула содержит поверхностно активные ингредиенты в качестве вспомогательных веществ для проникновения фар-

мацевтических препаратов, применяемых для чрескожного системного введения. Композиции не использовались для лечения кожных заболеваний.

В статье Роду и Лэйкмана (B. Rodu and F. Lakeman, *In vitro* virucidal activity by component of a topical film-forming medication, *J Oral Pathology*, 17, 324326, 1988) упоминается об испытаниях *in vitro* препаратов, состоящих примерно из 80% этанола, 7% дубильной кислоты, 2,5% салициловой кислоты и 1% борной кислоты. Тесты проводились для оценки *in vitro* свойств продукта Зилактина (Zilactin), который содержал указанные ингредиенты и гидроксипропилцеллюлозу в качестве желирующего агента. Однако, действие геля *in vitro* против HSV было, как показали исследования, ограниченным.

Специфический антивирусный препарат для местного лечения герпеса представляет собой крем Зовир/Зовиракс /Зовир (Zovir) является зарегистрированной торговой маркой/, который содержит 5% ацикловира. Эффективность его в отношении кожных инфекций, вызванных Herpes simplex, не была убедительно доказана и, кроме того, были опубликованы данные о том, что к нему начинает развиваться устойчивость.

Ацикловир вводился системно для лечения заболевания, вызванного Varicellae zoster. Однако, в сообщениях приводятся данные о том, что лечение ограничивает и далее подавляет иммунную реакцию, что приводило к развитию устойчивости заболевания.

Неожиданно было обнаружено, что можно получить эффективный гель для лечения кожных заболеваний и для борьбы с паразитами кожи без использования антигистаминных анестезирующих и противовоспалительных агентов, а также полностью без использования фармацевтических препаратов, включающих биоциды против кожных паразитов.

При получении этилгидроксипропилцеллюлозы [ЭГЭЦ (ЕНЕС)] проводят вначале набухание нативной целлюлозы в щелочи, затем к целлюлозным гидроксильным группам, активированным на первой стадии, добавляют этиленоксид и затем осуществляют этерификацию гидроксильных групп в продукте за счет реакции их с этилхлоридом после щелочной обработки. На стадии обработки этиленоксидом этоксиединицы могут быть добавлены к гидроксильной группе по боковой цепи, полученной в результате более ранней реакции молекул этиленоксида с гидроксильной группой целлюлозы. На стадии этерификации происходит реакция гидроксильных групп боковых цепей и гидроксильных групп целлюлозы. Полученный полимерный продукт содержит этокси 2-этоксипропиленокси и этоксиполи(этиленокси) боковые группы. Реакции контролируются таким образом, чтобы обеспечить получение ЭГЭЦ продукта с различной степенью замещения и молярного замещения (что представляет собой меру среднего числа этиленокси единиц на этерифицированную группу). Эти параметры, а также степень полимеризации/молекулярный вес, оказывают воздействие на свойства полимеров в растворе.

Поведение ЭГЭЦ в водных системах, где он используется в качестве загустителя и дисперги-

рующего агента, например, в красках и цементном растворе, исследовалось в ряде работ (Torngquist, J., Farg och Lack Scandinavia, 31, 291-295, 1985; Carlsson, A et al polymer, 27, 431-436, 1986). При этом мы не знаем, изучалась ли его способность вызывать загущение или исследовались гелевые неводные спирты

Краткое описание сущности изобретения

Новая гелеобразующая фармацевтическая композиция настоящего изобретения включает жидкость и высокомолекулярный полимерный желирующий агент, растворенный в жидкости, и отличается тем, что упомянутая композиция включает более 90 вес % низшего алканоло относительно общего веса композиции и менее 10 вес % воды относительно общего веса композиции

Композиция включает не обязательно один (или более) усилителей, которые усиливают эффект спирта. Предпочтительно, указанная композиция практически свободна от антигистаминных, анестетических, противовоспалительных, раздражающих и иммуногенных соединений или соединений, которые нарушают иммунную систему. Следовательно, в изобретении концентрация и кристаллизация медикаментов (что представляет собой потенциальную проблему композиции достигнутого уровня техники, когда спирт применяется как растворяющий носитель для таких активных соединений) не имеет места, когда растворитель испаряется. Следовательно, при этом полностью устраняется локальная передозировка, приводящая к раздражению

Низший алканол содержит предпочтительно до 4, предпочтительно до 3 атомов углерода. Это может быть глицерин или полиол, но предпочтительно это моногидроксисоединение. Это может быть и смесь таких соединений. Более предпочтительно, он включает этанол, не обязательно в сочетании с другими низшими алканолами

Так, неожиданно было обнаружено, что гель, содержащий более 90 вес % этанола или другого низшего алканоло, очень эффективен для местного лечения, например, кожных инфекций и кожных паразитов

При использовании подходящих желирующих агентов возможно трансформировать концентрированный спирт в пригодный, эффективный и стабильный гель. Изобретение имеет особую ценность в случае лечения вирусных инфекций, течение которых включает кожные высыпания, и в особенности инфекции герпесной природы

Подробное описание изобретения

Препарат настоящего изобретения состоит из концентрированного спирта в такой форме, что он становится пригодным для использования в качестве местного препарата для немедленного нанесения его на инфицированный участок кожи, включая слизистые мембраны. Тогда как этанол в низких концентрациях, например, в концентрациях менее 60%, дает отчетливо выраженную болевую реакцию, использование концентрированного спирта, например, в концентрациях более 90%, в соответствии с настоящим изобретением, является почти безболезненным, даже если он используется на открытых ранах. Препарат обладает комбинированным воздействием, которое в настоящем изобретении используется оптимальным

образом в течение длительного периода времени. Так достигается эффективная комбинация процессов высушивания отечной ткани, коагуляции белков и уничтожения инфицирующего агента и затем, когда достигается высушивание, желирующий агент действует как пластырь, предохраняющий против инфекции

Гели настоящего изобретения образуют матричную структуру, которая препятствует подтеканию спирта из геля и истечению его с места нанесения геля. В то же самое время гель обладает достаточно мягким воздействием на кожу и легко накладывается. Возможно и предпочтительно делать композицию прозрачной, чтобы высыхающая пленка полимерного желирующего агента, остающаяся после высушивания композиции на коже, также была прозрачной, позволяя видеть в ходе лечения находящийся под гелем участок кожи

При высушивании гель образует на ране, образовавшейся, например, в результате высыпания в ходе HSV инфекции, защитную пленку. Все эти виды активности сами по себе позволяют избежать вторичной бактериальной инфекции. В случае образования матрицы, ограничивающей испарение, гель создает барьерную пленку на поверхности между гелем и воздухом, благодаря которой испарение спирта значительно снижается. Таким образом, спирт в течение длительного времени находится в контакте с кожей, т.е. этанол может при этом диффундировать в кожу и оказывать воздействие в глубину. Кроме того, пластырьподобное действие геля позволяет предупредить быстрое испарение спирта, диффундирующего в ткань, и, наконец, пластырьподобный эффект геля после высушивания обеспечивает защиту против повторной инфекции пораженного участка. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, при выборе желирующего агента или смеси желирующих агентов, способных образовывать матрицу с этанолом, которая, в свою очередь, создает пленку на поверхности геля, отделяющую его от атмосферной среды, достигается необычайно продолжительное действие геля

С точки зрения эффективности воздействия содержание воды в геле представляет собой важный фактор. Указанное содержание должно иметь величину менее 10%, предпочтительно менее 5%, а в некоторых случаях оптимальное количество соответствует значению ниже 1%. Количество воды должно быть ниже ее равновесной концентрации в композиции в условиях окружающей среды, т.е. в обычных условиях хранения при температуре 20-24°C и относительной влажности 50-100%, а также при значениях влажности, характерных для температуры тела (т.е. при 37°C). В целом, композиция должна быть гигроскопичной. Гигроскопичность связана предпочтительно с концентрацией алканоло, которая должна быть в этом случае выше, чем концентрация алканоло в присутствии влажного воздуха. Равновесная концентрация воды в этаноле в этих условиях составляет от 3 до 7 вес % от суммы воды и этанола. Желирующий агент также может вносить некоторую гигроскопичность. Если содержание воды слишком высоко, высушивающий и антимикробный эффект и особенно антивирусный эффект снижаются, что означает также снижение эффективности действия ге-

ля Аналогично, концентрация алканолла существенна для воздействия на наружных паразитов кожи По-видимому, высокая концентрация алканолла позволяет ему проникать в глубинные слои кожи, лежащие под роговым слоем

Может использоваться один или комбинация нескольких желирующих агентов, которые обычно растворяются в алканолле Желирующий агент представляет собой полимер, который может быть линейным, разветвленным или с поперечными сшивками, а также может иметь натуральное происхождение, представлять собой производное таких полимеров или же может быть полностью синтетическим Молекулярный вес обычно высокий, например, не менее  $10^4$ , предпочтительно не менее  $5 \times 10^5$  и вплоть до нескольких миллионов, например, более  $10^6$  Полимер в композиции предпочтительно неионогенный Подходящие желирующие агенты включают производные целлюлозы, особенно эфиры целлюлозы, такие, как этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, в особенности этил (гидроксиэтил) целлюлоза [ЭГЭЦ (EHEC)], алкил- и гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и другие полисахариды, в частности, натуральные полисахариды и их производные, включая модифицированный каррагенан, а также синтетические полимеры, такие, как полиэтиленгликоли, полиэтиленоксиды, поливинилпирролидоны и полиакриловые кислоты

Производные целлюлозы, пригодные для использования по методу настоящего изобретения, обычно имеют высокий молекулярный вес, например, более  $10^6$ , хотя могут также использоваться полимеры с молекулярным весом от  $10^5$  и выше Предпочтительно, степень замещения/дезативации производных эфиров целлюлозы настоящего изобретения относительно высока, достигающая, например, значений выше 1,0

Наиболее подходящим целлюлозным желирующим агентом для высококонцентрированного этанола является ЭГЭЦ - этил (гидроксиэтил) целлюлоза, которая является производным целлюлозы с регистрационным номером СА 9004-58-4 ЭГЭЦ представляет собой, например, твердое вещество в препарате с торговой маркой БЕР-МОКОЛЛ (BERMOCOLL) от Берол Кеми АБ (Berol Kemi AB), например, БЕРМОКОЛЛ ОС (BERMOCOLL OS) В частности, эффективность желирования агентом ЭГЭЦ достигается при степени полимеризации около 3200, степени замещения в пределах 1,7 для этилена (DS-этил = 1,7) и приблизительно 1,5 для гидроксипропила (MS-гидроксипропил = 1,5) Эфиры целлюлозы, включая ЭГЭЦ, наиболее подробно описаны в энциклопедии по химической технологии (Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology 5, 143, 1979-- (3 edition), см также „Faerg och Lack Scandinavia“, 31, 291-298, 1985)

Полимеры акриловой кислоты также относятся к агентам, наиболее приемлемым для желирования Полимеры акриловой кислоты представляют собой твердые вещества, например, в препаратах с торговой маркой Карбопол (Carbopol) от БФ Гудрич (BF Goodrich), такие как Карбопол 940 и Карбопол 941, Карбопол 940 НФ и 941 НФ (Carbopol 940 NF and 941 NF) или Карбо-

пол 1342 и 1382 Все приведенные Карбополы являются высокомолекулярными, нелинейными полимерами акриловой кислоты, имеющими поперечные сшивки с полиакриловым полиэфиром Полимеры акриловой кислоты наиболее точно описаны в указанных ниже химических энциклопедиях (Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chem Tech 20, 216, 1982, Ullmanns Encyclopedia of Ind Chem, A21, 752, 1992)

Поливинилпирролидоны представляют собой третий пример наиболее подходящих желирующих агентов Поливинилпирролидоны, в частности, являются твердыми веществами в препаратах с торговой маркой ПВП К-30 (PVP K-30) и ПВП К-90 (PVP K-90), получаемых от ГАФ (GAF) Поливинилпирролидоны представляют собой высокомолекулярные полимеры, которые описаны наиболее детально в соответствующих химических энциклопедиях (Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chem Tech 23, 963, 1983, Ullmanns Encyclopedia of Ind Chem, A21, 143, 1992) и в других работах

Желирующие агенты используются в количествах от 0,1% до 10%, в зависимости от выбранного желирующего агента или смеси желирующих агентов, а также в зависимости от композиции, нужной структуры и т.д. В предпочтительном варианте их количества должны быть достаточно для того, чтобы создать гелеобразную композицию при комнатной температуре и нормальной температуре тела, которая оставалась бы на нужном участке кожи и не распространялась дальше или не стекала бы после нанесения Гелеобразная консистенция, определяемая вязкоупругими свойствами полимерных растворов в растворителях, зависит от молекулярного веса, степени замещения, а также, в случае таких производных, как ЭГЭЦ, где к каждой подвергаемой замещению сахаридной гидроксильной группе может быть добавлено несколько единиц замещающего агента, от молярного показателя замещения, типа заместителя и от концентрации полимера в композиции Композиции должны в общем случае иметь высокую вязкость при малых значениях сдвига, однако, для целей удобства работы с ними при производстве и нанесении, должны быть разбавляемыми при сдвиге (shear thinning) Такое сочетание свойств может быть достигнуто при соответствующем их отборе, в частности, как это показано в приведенных примерах Так, например, действие ЭГЭЦ по увеличению вязкости зависит от степени полимеризации и от степени замещения, и, в частности, для ЭГЭЦ, имеющего степень замещения 3200, как было указано выше, подходящая концентрация этанола находится в диапазоне от 0,5 до 2,0%, например около 1,0%

Сказанное относится, например к агентам, регулирующим pH, например, к основаниям, в частности, к щелочным неорганическим соединениям и органическим основаниям и смесям, под действием которых повышается эффект спирта при определенных условиях Неорганические основания, которые могут быть использованы, включают гидроксид натрия и калия, а также карбамат Органические основания включают триэтиламин, триэтаноламин и другие алканолламины Так, например, содержание 0,02% NaOH повышает анти-вирусную активность этанола Так, в одном ва-

рианте осуществления изобретения композиция имеет pH в диапазоне от 6 до 9,5, предпочтительно щелочной pH. Другие добавки, которые могут быть здесь упомянуты, представляют собой вещества, входящие в состав гелей медицинского назначения, такие, как смягчающие средства, красители, отдушки, ментол, камфора, W защитные агенты и др., благодаря которым гелю могут быть приданы дополнительные функциональные свойства.

Композиция должна быть, однако, принципиально свободной от фармакологически активных ингредиентов, отличных от указанных выше необязательных усилителей ее действия.

Композиция предпочтительно помещается в воздухо- и влагонепроницаемую емкость. Такие емкости представляют собой, в частности, поддающиеся сжатию сосуды, в особенности такие, которые выполнены из металлической фольги или пластических материалов и обладают барьерными свойствами в отношении влажности. Указанные контейнеры позволяют защитить композицию, содержание воды в которых таково, что композиция является гигроскопичной, от поглощения влаги из атмосферы при хранении и перед использованием. Поэтому при использовании таких контейнеров сводится к минимуму потеря подсушивающей активности гелей.

По методу настоящего изобретения удалось получить гель, содержащий концентрированный алканол, так что упомянутый гель характеризуется эффективностью и пригоден для лечения кожных заболеваний, который также обладает адгезивностью к коже и не травмирует ее при нанесении и который предпочтительно не содержит другие медикаментозные или фармацевтические составляющие. Простое исключение медикаментозных и фармацевтических ингредиентов таких, как антигистаминные соединения и др., привело к исчезновению обратимых реакций или побочных эффектов и к полному исчезновению аллергических реакций. Более того, как следствие специфического механизма действия введенного в композицию этанола, абсолютно невозможно развитие устойчивости у тех микроорганизмов или паразитов, против которых используется рассматриваемая композиция. При выборе геля с матричной структурой удается достичь того, что этанол после нанесения не скапливается, в частности, в носогубной борозде, в углу рта или в паховой области, но остается на месте его нанесения. Кроме того, поскольку гель обладает псевдопластическими (вязкоупругими) свойствами, он очень удобен для нанесения и в то же время сохраняет при этом свою матричную структуру и структурную прочность и благодаря этому, как уже упоминалось, остается на месте нанесения.

В связи с высокой концентрацией спирта гель обладает другими удивительными особенностями. Адгезивные свойства геля по отношению к коже оказались очень хорошими, в частности, благодаря высокому содержанию спирта, а также в связи с выбором пригодного гелеобразователя, который, особенно в случае таких агентов, как ЭГЭЦ, АСП и ПВП или их сочетания, обладает липофильными и гидрофильными свойствами, при-

давая спирту способность поддерживать хороший контакт с кожей.

Желирующие агенты и в особенности такие, как ЭГЭЦ, АСП и ПВП, или их комбинация, обладают гидрофобно-гидрофильными свойствами, благодаря которым осуществляется регулирование высвобождения спирта на кожу из матричной структуры с низкими показателями высвобождения. При этом может быть достигнуто состояние, при котором между спиртово-гелевой и кожной/слизистой мембранами не образуется никакой ингибирующей высвобождение пленки. И это, несомненно, очень важно для поддержания непрерывного воздействия спирт-содержащего геля в месте его нанесения.

Таким образом, отпадает необходимость добавлять поверхностно-активные вещества для достижения нужного контакта между кожей и гелем, как это указано в US 4593048. В композицию не должны вводиться поверхностно-активные вещества.

Аналогично, нет необходимости в добавлении специальных связующих агентов или в использовании пластыря или клейкой ленты для удержания геля на коже.

Гели настоящего изобретения физически и химически стабильны в течение по крайней мере 12 месяцев при температуре 50°C. Наряду с другими факторами, этот эффект определяется также тем, что отпадает необходимость в добавлении других активных ингредиентов или адъювантов, которые в сочетании с медикаментом или биологическим агентом могут быть неустойчивыми при производстве или хранении. Кроме того, отпадает необходимость добавлять настоящие медикаменты, что, в свою очередь, вызвало потребность во внесении защищающих антиоксидантов и т.д. для поддержания химической стабильности тех самых медикаментов в процессе производства и хранения.

Поскольку гель не содержит действующих раздражителей кожи, отпадает, как уже упоминалось, необходимость добавлять средства, снимающие раздражение, такие, как антигистаминные, противовоспалительные или другие аналогичные агенты.

Гель в связи с содержанием в нем концентрированного спирта обладает способностью к самосохранению. И поэтому отпадает необходимость добавлять антимикробные консерванты, препятствующие росту грибоподобных микроорганизмов, или продуктов, направленных против бактерий или других микроорганизмов и, кроме того, отпадает необходимость хранить гель в холодильнике или в применять устройства аналогичного назначения. Исключение из геля всех этих добавок приводит к исчезновению нежелательных побочных реакций, вызываемых такими добавками.

За счет исключения из геля поверхностно-активных веществ, веществ, усиливающих адгезию к коже, фармацевтических ингредиентов, медикаментозных агентов, антиоксидантов, антигистаминных или других противовоспалительных средств, а также в связи с тем, что отпадает необходимость добавлять в гель консерванты, препятствующие росту грибов, бактерий или других

микроорганизмов, достигаются две очень важные цели. Во-первых, в связи с простотой состава гель включает неаллергенные вещества. Во-вторых, механизм действия этанола по отношению к инфицирующим агентам характеризуется той особенностью, что не позволяет развиваться устойчивости. Кроме того, рассматриваемый продукт не нарушает иммунную реакцию пациента.

Для целей полноты описания следует также отметить, что многие кожные заболевания, вызываемые, в частности Herpes Simplex, осложняются вторичными, обычно бактериальными инфекциями. При этом нет необходимости вносить в гель другие фармацевтические составляющие для борьбы с вторичными инфекциями, поскольку содержащийся в геле спирт дезинфицирует в течение длительного времени обработанный участок и защищает его от повторной инфекции за счет пластыреподобного эффекта высыхающего геля, вплоть до излечения раны.

При этом, что касается инфекций, вызванных Herpes, наиболее важными являются подсушивающий эффект, а также белок-коагулирующее воздействие. В ходе первичной фазы повторных вспышек заболеваний герпесной природы (вторичные инфекции) происходит образование характерных пузырьков, наполненных жидкостью. Не рассматривая воздействие геля, приводящее к мгновенному снижению состояния зуда и болевой реакции, следует отметить, что подсушивающее воздействие на уже образовавшиеся пузырьки достигается при нанесении препарата на ранних стадиях, что приводит к быстрому исчезновению пузырьков. Если вспышка герпесной инфекции не подвергалась достаточно раннему лечению, пузырьки вскрываются, приводя к образованию гноящихся открытых ран, характерных для второй фазы инфекции. Использование препарата на этой фазе приводит к достижению мгновенного подсушивающего эффекта, благодаря чему прекращается секреция, а белок-коагулирующая активность разрушает поверхностные некротические клетки. Подсушивающий эффект геля делает этот продукт полезным для применения на влажных участках кожи. В этой связи подсушивающий эффект оказывает профилактическое действие против бактериальных инфекций за счет ухудшения условий для роста бактерий.

Аналогичные преимущества отмечаются также в том случае, когда гель используется для лечения высыпаний, связанных с развитием других вирусных инфекций, в частности ветряной оспы. При нанесении геля на такие кожные высыпания предотвращается образование пузырьков или они сразу подсушиваются и зуд сводится к минимуму. Нарушение кожного покрова с риском последующего его инфицирования также предотвращается.

В этой связи можно также упомянуть случайные кожные повреждения, такие, как раны и кожные осадины, в случае которых антимикробный эффект геля, объединенный с пластыреподобным действием его после подсыхания, оказывает неоспоримое профилактическое воздействие против раневых инфекций.

Кроме того, гель пригоден для профилактической обработки физических повреждений кожи,

таких, как порезы, осадины и др. Применение по этому показанию основывается не только на антимикробной активности препарата, но также на защитном эффекте подсыхающего геля, который обладает "встроенным" пластыреподобным действием, проявляющимся после высыхания препарата.

Считается, что использование препарата при лечении ожогов оказывает выраженный профилактический эффект против инфицирования. Некоторые отечные заболевания, включая аллергические болезни кожи, характеризуются развитием вторичных инфекций. В этих случаях настоящее изобретение имеет также большое значение и не в последнюю очередь в связи с неаллергенным характером композиции.

Как уже упоминалось, гель пригоден для борьбы с наружными паразитами и другими организмами, причиняющими беспокойство. Так, например, рассматриваемый гель подходит для наружного применения его в случае чесотки, при наличии клещей и других эктопаразитов.

Очень эффективный препарат, направленный против кожных инфекций и приводящий к уничтожению наружных паразитов кожи, может быть получен при использовании геля, жидкость в котором состоит из концентрированного этанола или концентрированной смеси этанола и других короткоцепочечных спиртов, таких, как изопропанол или пропилентгиколь, и содержит, кроме того, добавки, такие, как подсушивающие и дезинфицирующие средства, а также гелеобразователь, но не включает других ингредиентов.

Было также показано, что гель может успешно использоваться для нанесения на места укуса и ужалений. Считается, что действие его в этих случаях связано, по крайней мере частично, со способностью концентрированного спирта вызывать коагуляцию токсидных белков, проникающих при ужалении, что приводит к их инактивации.

Ниже приводятся примеры, иллюстрирующие, но не ограничивающие, настоящее изобретение.

#### Примеры гелевых композиций

##### Пример 1

Ингредиент	Весовой %
Этанол 99,9%	91
Вода	7
Карбопол 980 NF	2

Карбопол 980 NF (торговая марка, BF Гудрич (BF -Британская Фармакопедия, Goodrich)) имеет молекулярный вес около  $7,5 \times 10^5$ .

##### Пример 2

Ингредиент	Весовой %
Этанол 99,9%	95
Вода	3
Карбопол 980 NF	2
Отдушка	-

##### Пример 3

Ингредиент	Весовой %
Этанол 99,9% мин	99
Карбопол 940 NF*	макс

\*Карбопол 940 (зарегистрированная торговая марка) -полимер акриловой кислоты, поставляемый BF Гудрич.

**Пример 4**

Ингредиент	Весовой %
Этанол 99,9%	97,3
Бермоколл ОС* (Bermocoll os*)	2,3
NaOH или три- этиламин	0,1
Вода	0,3

\*Бермоколл ОС (зарегистрированная торговая марка) получают от Берол-Нобель (Berol-Nobel) = этил(гидроксиэтил)целлюлоза

**Пример 5**

Ингредиент	Весовой %
Этанол 99,9%	91,0
ЭГЭЦ* (ЕНЕС*)	1,5
Глицерин	1,0
Пропиленгликоль	3,0
Вода	3,5

\* (DP = 1600, DS-этил = 0,8, MS-гидроксиэтил = 2,0)

**Пример 6**

Ингредиент	Весовой %
Этанол 99,9%	91,0
ПВП К-30*(PVP K-30*)	2,5
УФ-абсорбент	1,0
Камфора	0-0,5
Пропиленгликоль или адъювант	0 - 3,0
Вода	0-2,0
Поливиниловый спирт	0 - 1,0

\*ПВП К-30 (зарегистрированная торговая марка) от GAF = поливинилпирролидон, средний молекулярный вес равен  $4 \times 10^4$

**Пример 7**

Ингредиент	Весовой %
Этанол	91
Карбопол 940	1
ПВП К-90	2
Вода	4
Поверхностно- активное вещество	2

**Пример 8**

Ингредиент	Весовой %
Этанол	91,0
Гидроксипропил- целлюлоза	2,5
Ксантановая камедь	0,1
Изопропанол	4,0
Вода	2,4

Гидроксипропилцеллюлоза выбрана в связи с ее способностью растворяться в жидкости

**Пример 9**

Ингредиент	Весовой %
Этанол	93,0
Гидроксиэтил- целлюлоза	1,0
Этилцеллюлоза	0,5
Метилцеллюлоза	0,5
NaOH	0,02
Вода	4,98

Все производные целлюлозы выбраны в связи с их растворимостью в жидкости

**Пример 10**

Ингредиент	Весовой %
Этанол	95,0
Этилгидроксиэтил- целлюлоза (Бермоколл ОС)	1,0
Поливинилпирроли- дон (М в $3,5 \times 10^4$ )	2,2
Полиэтиленгликоль (М в $2 \times 10^3$ )	0,2
KOH	0,02
Вода	1,58

**Примеры использования гелей****Пример 11****Локальное лечение Herpex simplex**

При использовании геля для локального лечения Herpex simplex получаемый эффект зависит от времени нанесения геля относительно начала развития инфекции. При этом оказываются пригодны гели с относительно высокой концентрацией спирта, например, гели, приведенные в примерах 3, 4 или 10

В течение первых часов первой фазы, которая характеризуется возникновением зуда, небольших болезненных ощущений и покалывания, а впоследствии образованием пузырьков, гель наносится на пораженный участок примерно один раз в час. Субъективные симптомы снимаются сразу же и уже после 3-5 нанесений развитие заболевания останавливается и исчезают пузырьки. После этого гель продолжают наносить каждые 3-5 часов в течение 24 часов для создания гарантии того, что вспышка заболевания погашена полностью.

В том случае, когда лечение не начинается перед вскрытием пузырьков, а гель наносится примерно каждые 3 часа, раны остаются сухими, без нагноения. Обработку продолжают, снижая частоту нанесения, до тех пор, пока все раны не начинают излечиваться.

Все три геля показали очень хорошие результаты при использовании их на указанных стадиях инфекции.

**Пример 12****Лечение Herpes zoster**

При использовании геля для лечения локальных вспышек заболевания кожи, вызванного Herpes zoster, гель, приведенный в примерах 2 и 9, наносят на пораженный участок. В течение первых 24 часов гель наносят приблизительно каждые два часа, а потом с более длинными интервалами, смотря по показаниям. Пузырьки излечиваются и резко снижаются неприятные ощущения пациента.

**Пример 13****Лечение бактериальных инфекций кожи**

Лечение инфекций кожи, связанных с Acne vulgaris, представляет собой пример лечения бактериальных инфекций кожи.

Гель, приведенный в примерах 1 и 6 настоящего изобретения, наносят на инфицированные участки кожи. Вначале гель наносят три раза в день, а затем, когда инфицированные участки подсушиваются, его наносят примерно 1 или 2 раза в день. Благодаря такой обработке с использованием каждого из указанных гелей достигается быстрое излечение.



Гель, описанный в примере 3, может быть использован в тяжелых случаях при нанесении непосредственно на сильно инфицированные участки

#### **Пример 14**

Лечение микозных инфекций кожи

Лечение эпидермофитоза (*Tinea pedis*) может быть приведено в качестве примера лечения грибковых инфекций. Быстрое излечение трещин и успешное лечение грибковой инфекции достигается при нанесении геля, описанного в примерах 4, 7 и 8, первоначально дважды в день и затем через несколько дней только один раз в день

#### **Пример 15**

Борьба с наружными паразитами

По показаниям толстый или тонкий слой геля, описанного в примерах 3 или 9 настоящего изобретения, наносят на участок кожи, пораженный наружными паразитами, такими, как вши, конские вши, иксодовые клещи и лобковые вши. Уничтожение паразитов достигается в течение короткого периода времени

Благодаря антимикробной активности геля вторичные инфекции, возникающие после укусов, также быстро излечиваются

#### **Пример 16**

Профилактика кожных инфекций

Лечение обычных ран-царапин можно привести в качестве примера использования геля как профилактического средства. Вначале рану промывают водой/мылом в соответствии с традиционными принципами. После этого наносят гель, нап-

ример, гель, приведенный в примере 1. В течение первых 24 часов гель наносят 3 раза. Затем гель наносят один раз в день, вплоть до начала излечения ран. Благодаря пластыреподобным свойствам высыхающего геля, действующего как эластичный фиксированный на ране пластырь, достигается хорошая защита ран между нанесениями геля

#### **Пример 17**

Лечение ветряной оспы (Varicella). Гель, приведенный в примере 4, наносят непосредственно на отдельные высыпания на коже пациента, больного ветряной оспой, как можно раньше после появления сыпи и затем каждые 2-4 часа. Такая обработка приводит сразу же к подсушиванию кожи, снижает зуд, предотвращает образование пузырьков и в короткий период времени пациент благодаря этому становится не контагиозным. Гели примеров 3 и 10 обладают сходной активностью

#### **Пример 18**

Лечение укусов пчел и укусов других насекомых. Гель, описанный в примере 4, наносят непосредственно на место пчелиного укуса на коже как можно скорее после укуса. Чувство дискомфорта и набухание сразу же снижаются, а зуд не появляется. Считается, что активность такого рода связана со способностью концентрированного спирта коагулировать белок в яде насекомого, инъецируемом в кожу. Гели, приведенные в примерах 3 и 10, обладают сходными свойствами

---

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

---

