

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039331**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента 2022.01.14</p> <p>(21) Номер заявки 201991609</p> <p>(22) Дата подачи заявки 2018.07.11</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 47/10</i> (2017.01) <i>A61K 47/32</i> (2006.01) <i>A61K 47/38</i> (2006.01) <i>A61K 47/44</i> (2017.01) <i>A61K 31/616</i> (2006.01) <i>A61P 17/12</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 102017000090344; 102018000006535</p> <p>(32) 2017.08.04; 2018.06.21</p> <p>(33) IT</p> <p>(43) 2019.11.29</p> <p>(86) PCT/IB2018/055092</p> <p>(87) WO 2019/025884 2019.02.07</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ПОЛИ МД С.Р.Л. (IT)</p> <p>(72) Изобретатель: Поли Елена (IT)</p> <p>(74) Представитель: Фелицына С.Б. (RU)</p> | <p>(56) US-B1-6703009 WO-A1-2011076401 WO-A1-2017037684 US-A1-2008312196</p> |
|---|--|

(57) Настоящее изобретение относится к композиции для лечения кожных инфекций, вызванных вирусом папилломы (ВПЧ), в частности для лечения бородавок и связанных с ними патологий. Композиция для лечения кожных инфекций, вызванных вирусом папилломы, является композицией на основе коллодия, содержащей ацетилсалициловую кислоту. Предпочтительно композиция содержит 50-80 мас.% коллодия и 10-30 мас.% ацетилсалициловой кислоты. Композиция может дополнительно содержать гликоль. Композиция может также дополнительно содержать вещество с антивазкулярной активностью, и/или вещество, способствующее лечению с целью устранения новообразований или бородавок, и/или вещество с анальгетическим или анестезирующим действием, и растворитель. Предпочтительно растворитель представляет собой смесь этанола и простого этилового эфира. Изобретение относится также к набору для лечения кожных инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), набор включает композицию на основе коллодия, содержащую ацетилсалициловую кислоту, и устройство с абразивными механическими свойствами для механического удаления очага поражения.

B1

039331

**039331
B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к медицинскому устройству для лечения кожных инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), в частности для лечения бородавок и связанных с ними заболеваний.

Предшествующий уровень техники

Папилломавирусы человека (ВПЧ) представляют собой небольшие ДНК-вирусы семейства папова-вирусов. Несмотря на то, что ВПЧ не являются капсулированными, они представляют собой очень устойчивые вирусы диаметром около 55 нм. Их геном состоит из кольцевой двухцепочечной ДНК, содержащей около 8000 пар нуклеотидных оснований, связанных с гистонами с образованием структур, подобных мелким хромосомным образованиям.

По тропизму ВПЧ можно разделить на кожные и слизистые вирусы. Среди кожных типов есть такие, которые обычно встречаются в популяции (ВПЧ 1, 2 и 4) и те, которые связаны с веррукозной эпидермодисплазией, среди которых наиболее важными являются ВПЧ 5 и ВПЧ 8 из-за высокой склонности к злокачественной трансформации. Слизистые типы вирусов обычно делятся на типы высокого и низкого риска. Типы низкого риска (ВПЧ 6 и 11) почти всегда отсутствуют в инвазивных плоскоклеточных карциномах, где всегда присутствуют типы высокого риска (ВПЧ 16 и 18).

Доброкачественные кожные инфекции ВПЧ обычно классифицируются как бородавки, папилломы и кондиломы. Папилломы поражают полость рта, в то время как кондиломы поражают половые органы как мужчин, так и женщин.

Бородавка является кожным образованием, индуцированным вирусом папилломы человека (ВПЧ), и представляет собой доброкачественное проявление, состоящее из ядра внутренней ткани, питаемого кровеносными сосудами и выстланного слоями эпителиальной ткани. Вирус проникает в эпидермис, заражая его.

Внешний вид бородавки варьируется в зависимости от места, где она встречается, и от штамма вируса, вызывающего ее. Бородавки делятся на:

1) обычные бородавки: кожные поражения, вызываемые вирусом папилломы, обычно имеющие неправильную форму и часто (но не всегда) развивающиеся бессимптомно.

2) подошвенные бородавки: типичные для подошвы стопы, эти бородавчатые поражения, вызванные вирусом ВПЧ, легко передаются в бассейнах и спортивных залах.

3) плоские бородавки: выпуклые бородавочные поражения. Вирус папилломы, заражающий кисти рук, стопы, лицо и ноги, может вызвать эти кожные повреждения, исчезая в течение короткого времени.

Обычные бородавки имеют типичную шероховатую поверхность, часто складчатую и неприглядную, и как правило, появляются на кистях рук, локтях и коленях.

Бородавки - это довольно распространенная проблема: по оценкам, они затрагивают около 10% населения мира, с тенденцией к увеличению. Наиболее затронутая группа населения включает детей школьного возраста, юношество и молодежь. Пик достигается в группе от 10 до 15 лет.

Бородавки часто протекают бессимптомно и имеют тенденцию исчезать, даже если их не лечить, но время заживления является очень продолжительным, занимая даже несколько лет. Учитывая непривлекательный вид таких кожных проявлений, пострадавшие индивидуумы часто прибегают к лечению для их устранения.

Используемые в настоящее время способы лечения включают:

хирургическое удаление: состоит в полном удалении зараженной области кожи. Хотя этот метод эффективен, он является очень инвазивным, и в любом случае не устраняет проблему рецидива бородавок;

криотерапия: она заключается в замораживании пораженного участка жидким азотом;

кератолитические препараты: они ускоряют цикл созревания бородавки, поднимают ее на поверхность и позволяют спонтанно отслоиться;

внутриочаговые инъекции: инъекции интерферона в саму бородавку для индукции апоптоза инфицированных вирусом клеток;

лазеротерапия: заключается в прижигании бородавок лазером;

применение витамина Е: местно применяемый витамин Е в масляных препаратах, также используемых в качестве лосьона против раздражения кожи, приводит к устранению бородавок, возможно, улучшая заживляющую способность.

Эти методы лечения в основном инвазивны и имеют вероятность успеха не более 70%.

Таким образом, существует потребность в лечении кожных инфекций ВПЧ, в частности доброкачественных кожных инфекций, таких как бородавки и связанные с ними проявления, которое является эффективным и минимально инвазивным.

Недавно автор настоящей заявки на патент предложил использовать ацетилсалициловую кислоту для лечения бородавок и папиллом. Международная заявка № РСТ/IB2016/055300 описывает фармацевтические композиции, в частности пластыри или повязки, содержащие АСК в твердой форме или включенную в гидрофильные и гидрофобные гели или в циклодекстрины.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) относится к классу нестероидных противовоспалительных

средств (НПВС). АСК представляет собой производное салициловой кислоты, отличающееся наличием ацетильной группы в положении 2, ответственной за противовоспалительную активность молекулы. АСК оказывает противовоспалительное действие, ингибируя синтез простагландинов путем ацетилирования серина в активном центре фермента циклооксигеназы (ЦОГ). В низких дозах (75-81 мг/сутки) действие АСК является селективным на уровне тромбоцитов, где он необратимо ингибирует серии 530 ЦОГ1, оказывая антитромботический эффект. В более высоких дозах (650-4000 мг/сутки) АСК ингибирует ЦОГ1 и ЦОГ2, блокируя синтез простагландина и оказывая жаропонижающее и обезболивающее действие. Другие механизмы действия молекулы были изучены или предложены для объяснения многих их фармакологических свойств, но мало известно о возможной противовирусной активности АСК.

Хотя состав, описанный в международной заявке № РСТ/IB2016/055300, в частности пластыри или повязки, оказались эффективными при лечении бородавок, папиллом и кандилом, они не решают всех проблем, связанных с этим типом применения. В частности, пластырь имеет недостаток, заключающийся в том, что он неэстетичен, неприятен и легко отсоединяется, когда часть, на которую он наносится, находится в контакте с водой.

Кроме того, АСК, содержащаяся в указанных пластырях, продемонстрировала неоптимальную стабильность, приводя к увеличению после нескольких месяцев хранения при комнатной температуре значительного процента салициловой кислоты в качестве продукта гидролиза АСК.

Существуют различные технические проблемы, которые должен решить идеальный состав. В частности, составы должны:

- содержать эффективные, но нетоксичные концентрации активного ингредиента, т.е. минимальную концентрацию, достаточную для эффективного удаления очага поражения без повреждения более глубоких слоев кожи;

- содержать концентрации активного ингредиента, которые не поступают в кровоток и не оказывают системного воздействия, в частности, АСК следует включать в концентрации, оказывающие только локальные эффекты, без риска попадания в кровоток с последующими нежелательными системными эффектами;

- необходимо, чтобы они были водостойкими, чтобы они не отделялись и не смывались во время ежедневных гигиенических операций, или чтобы их можно было наносить, даже если субъект часто посещает бассейны, пляжи и т.д. В последнем случае, фактически, состав поможет защитить пораженный участок от дальнейшей контаминации патогенами и ограничить заражение других субъектов, поскольку он блокирует выброс микроинфицированной кожи в окружающую среду;

- максимизировать стабильность АСК против гидролиза;

- быстро удалить очаг, повышая соблюдение режима лечения субъектом;

- обеспечить самостоятельное применение субъектом в домашних условиях, без обращения к врачу;

- быть простыми в использовании, что подразумевает как простоту нанесения на очаг поражения, так и использования у таких субъектов, как дети, и только на очаге поражения, без распределения на окружающие здоровые ткани;

- быть удобными и компактными после нанесения, не создавая дискомфорта для субъекта;

- обеспечить устойчивость к смещению и трению, чтобы лекарство не препятствовало повседневной активности, такой как смещение под действием трения одежды, тканей, постельного белья, обуви и предметов повседневного обихода, ввиду того, что эти повреждения очень часто поражают кожу рук, ног и половые органы;

- иметь низкую стоимость.

Сущность изобретения

Таким образом, настоящее изобретение относится к композиции на основе коллодия, содержащей ацетилсалициловую кислоту.

Изобретение, кроме того, относится к композициям на основе коллодия и гликолей, содержащим ацетилсалициловую кислоту в качестве уникального активного ингредиента или, при необходимости, содержащим дополнительно вещество с антивазкулярной активностью, и/или вещество, способствующее лечению с целью устранения новообразований или бородавок, и/или вещество с анальгетическим или анестезирующим действием.

Изобретение также относится к композициям по изобретению для применения при лечении кожных ВПЧ инфекций, в частности доброкачественных инфекций, таких как бородавки, папилломы и кандиломы.

Изобретение также относится к набору, содержащему композицию, включающую ацетилсалициловую кислоту, и устройство для механического удаления очага поражения.

Текст прилагаемой формулы изобретения является неотъемлемой частью настоящего описания.

Дополнительные признаки и преимущества способа в соответствии с изобретением станут очевидными из последующего описания предпочтительных вариантов осуществления, приведенных в качестве неограничивающего примера.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показаны стереомикроскопические фотографии ткани, обработанной композицией на ос-

нове коллодия по изобретению, в сравнении с контрольной тканью.

На фиг. 2 показаны фотографии для гистохимической оценки ткани, обработанной композицией на основе коллодия по изобретению, в сравнении с контрольной тканью.

На фиг. 3 показана фотография для гистохимической оценки слоя гранулезной ткани, первого слоя роговицы и расположенных между ними десмосом на искусственных конструкциях необработанной кожи человека.

На фиг. 4 показана фотография (2000×) для гистохимической оценки базального слоя на искусственных конструкциях необработанной кожи человека.

На фиг. 5 показана фотография для гистохимической оценки базального слоя на искусственных конструкциях кожи человека, обработанных композициями на основе АСК и коллодия по настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

В соответствии с первым вариантом осуществления настоящее изобретение относится к композиции на основе коллодия, содержащей ацетилсалициловую кислоту, для применения при лечении кожных ВПЧ инфекций, в частности при доброкачественных кожных инфекциях, таких как бородавки, как обычные, так и подошвенные или плоские, папилломы, кондиломы и тому подобное.

Коллодий представляет собой раствор пироксилина в эфире/спирте. Пироксилин (нитрованный хлопок, фульминантный хлопок или коллодийный хлопок) представляет собой смесь нитроэфиров целлюлозы с преобладанием динитроцеллюлозы.

Коллодий больше не зарегистрирован в Итальянской Официальной Фармакопее (FUI), но согласно ее VI изданию, его готовят путем растворения 1 части пироксилина в 4 частях 96° спирта и 12 частях этилового эфира. При нанесении на кожу растворитель быстро испаряется, оставляя окклюзионную пленку, которая может защитить небольшие повреждения, заблокировать хирургическую повязку или сохранить ранее растворенные в ней лекарства при длительном контакте с эпидермисом.

Путем добавления к коллодию касторового масла первого отжима получают эластичный коллодий, более устойчивый и адаптирующийся к складкам кожи. Согласно Итальянской Фармакопее VI изд., коллодий не включает другие вещества, в то время как по Фармакопее США он также включает камфару, а по Британской фармакопее включает канифоль (Эластический коллодий, Фарм. США и Бр.Фарм.).

Эластический коллодий может быть приготовлен, исходя из указаний, доступных в Австрийской Фармакопее или в Немецком NRF формуляре, мас.ч.:

коллодий - 97;

касторовое масло - 3.

Коллодий может быть использован в количестве 5% по массе пироксилина в смеси спирт/этиловый эфир.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция по изобретению содержит от 10 до 30 мас.% ацетилсалициловой кислоты и от 50 до 80 мас.%, более предпочтительно от 50 до 70 мас.% коллодия или эластического коллодия, полученного, как описано выше, а остальная часть является растворителем. Эластический коллодий является особенно предпочтительным. Предпочтительно растворитель представляет собой этиловый спирт или смесь этилового спирта и этилового эфира, более предпочтительно смесь этилового спирта/этилового эфира примерно 1:1 по массе.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция по изобретению содержит от 10 до 25 мас.% ацетилсалициловой кислоты, от 50 до 70 мас.% коллодия или эластического коллодия, полученного, как описано выше, и от 5 до 15 мас.% гликоля, остальная часть является растворителем. Гликоль предпочтительно представляет собой пропиленгликоль (1,2-пропандиол). Растворитель предпочтительно представляет собой смесь 1:1 этанола/этилового эфира. Коллодий предпочтительно представляет собой эластический коллодий.

Особо предпочтительная композиция имеет следующий состав, мас.%:

АСК - 15-22;

простой этиловый эфир - 7-11;

чистый этиловый спирт - 7-11;

эластический коллодий - 50-57;

пропиленгликоль - 7-13.

Композиции на основе коллодия или коллодия и гликоля могут быть получены в соответствии со следующим примером.

Чистый этиловый спирт (9 г) вносили в закрытый сосуд и в него помещали гранулированную АСК (18 г), непрерывно перемешивая до тех пор, пока порошок не был предварительно диспергирован. Коллодий или эластический коллодий (54 г) добавляли с простым этиловым эфиром (9 г), и перемешивание продолжали до полной солубилизации. Затем добавляли гликоль (пропиленгликоль, 10 г). Чтобы облегчить солубилизацию, использовали водяную баню при температуре 35-40°C. В препаратах на основе одного коллодия гликоль не использовали. В обоих случаях можно использовать другой растворитель.

Описанные выше композиции на основе АСК и на основе коллодия или АСК, коллодия и гликоля

находятся в форме раствора, и их можно применять в месте лечения (бородавка, папиллома, кондилома или подобное) с помощью капельницы или пипетки. Принимая во внимание, что величина бородавки или кондиломы обычно составляет от 1 до 10 мм, количество этого раствора, равное примерно 10 микролитрам, обычно достаточно для покрытия области вмешательства, чтобы образовать на ней пленку.

В определенных вариантах осуществления изобретения композиция, содержащая ацетилсалициловую кислоту, дополнительно включает гликоль.

Гликоль предпочтительно выбирают из пропиленгликоля (1,2-пропандиола), 1,3-пропандиола, бутиленгликоля, пентиленгликоля или их смесей.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция содержит АСК в количестве от 5 до 30 мас.% и гликоль в количестве от 1 до 30 мас.%.

Композиция также будет содержать дополнительные вспомогательные вещества в зависимости от типа готовящейся композиции.

В определенных вариантах осуществления композиция из АСК и гликолей представляет собой жидкий раствор, который нужно наносить, например, с помощью кисти, спрея или геля. Предпочтительно эта композиция содержит, мас.%:

АСК - 5-30;

гликоль - 1-30;

целлюлозный полимер - 0-30;

акриловый полимер - 0-35;

растворитель - необходимое количество.

Особо предпочтительными формами композиций в виде раствора, наносимого щеткой, являются следующие.

Состав А (раствор для нанесения щеткой), %:

АСК - 5-30,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 1-10,

гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза - 1-

10,

ВП/ВА сополимер - 1-15,

ПВП- 1-5,

вода - 0-5,

этиловый спирт - до 100.

Этот состав получают путем смешивания части спирта и полимеров до полного растворения в подходящей системе, снабженной гомогенизирующей турбиной. В оставшейся части, или альтернативно, в пропиленгликоле, затем растворяют АСК, перемешивая до полного растворения и соединяя все с предыдущим раствором. Наконец, добавляют оставшуюся воду.

Состав В (раствор для нанесения щеткой), %:

АСК - 5-30,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 1-10,

нитроцеллюлоза - 1-30,

гидроксипропилцеллюлоза - 1-10,

касторовое масло - 1-5,

этилацетат - 1-30,

этиловый спирт - до 100.

Состав С (раствор для нанесения щеткой), %:

АСК - 5-30,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 1-10,

гидроксипропилцеллюлоза - 1-10,

ВП/ВА сополимер - 1-15,

поливиниловый спирт - 1-5,

этиловый спирт - до 100.

Состав D (раствор для нанесения щеткой), %:

АСК - 5-30,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 1-10,

акрилово-эфирный полимер - 5-35,

изооктан - 10-90.

Особенно предпочтительными формами композиций в виде спрея являются следующие.

Состав E (спрей), %:

АСК - 5-30,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 1-10,

акрилово-эфирный полимер - 1-20,

полиуретан - 1-20,

этиловый эфир - 1-20,

этиловый спирт - 10-80,

вода - до 100.

Состав F (спрей-аэрозоль), %:

АСК - 5-30,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 1-10,

гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксиэтилцеллюлоза - 1-

10,

ВП/ВА сополимер - 1-15,

ПВП - 1-5,

этиловый спирт - 10-40,

вода - 0-5,

бутан, пропан или изобутан - до 100.

Состав G (гель), %:

АСК - 5-30,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 1-10,

гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксиэтилцеллюлоза - 1-

10,

акрилово-эфирный полимер - 1-5,

ВП/ВА сополимер - 1-15,

этиловый спирт - 10-40,

вода - до 100.

Гель готовят путем гидратации акрилово-эфирного полимера в воде и затем перемешивают раствор до получения геля. Полимеры солюбилизируют в этиловом спирте до полного растворения в подходящей системе, снабженной гомогенизирующей турбиной. Затем АСК растворяют в другой аликвоте этилового спирта или гликоля, и все перемешивают до полного растворения, а затем добавляют к ранее приготовленному раствору.

Состав H (вагинальный гель), %:

АСК - 5-30,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 1-30,

гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксиэтилцеллюлоза - 1-

10,

поликарбофил - 0-1,

смесь парабенов - 0-1,

вода - до 100.

Согласно другому аспекту изобретения предложены следующие композиции (мас.%).

Состав I (Мазь), %:

цетиловый спирт - 1-5,

ланолиновый спирт или ланолиновый эфир - 0-15,

вазелин - 1-60,

парафиновая жидкость - 1-20,

вода - до 100,

ацетилсалициловая кислота - 5-30.

Состав L (вагинальные овулы), %:

полусинтетические глицериды - достаточное количество,

поликарбофил - 0-1,

ацетилсалициловая кислота - 5-30.

Все описанные выше композиции могут быть получены в соответствии с общепринятыми способами, такими как те, которые описаны в Remington, The Science and Practice of Pharmacy, под редакцией Allen, Loyd V., Jr, 22-е издание, 2012.

В предпочтительных вариантах осуществления дозировка АСК составляет от 0,3 до 1,2 г/сутки, предпочтительно от 0,5 до 1 г/сутки.

В некоторых вариантах осуществления композиции на основе коллодия по изобретению, с гликолем или без него, или композиции, содержащие АСК в сочетании с гликолем, могут содержать вещество с антивазкулярной активностью и/или вещество, способствующее лечению с целью устранения новообразований или бородавок, и/или вещество, обладающее анальгетическим или анестезирующим действием. Количество таких веществ в композиции по изобретению будет зависеть от природы вещества и от эффекта, который нужно получить, и обычно будет в диапазоне от 0,01 до 10 мас.%.

Примерами предпочтительных веществ, которые можно использовать в композиции по изобретению, являются следующие.

Вещества с антивазкулярным действием.

Дегидро- α -лапачон,

комбретастатин,

экстракты *Piptadinastrum africanum*,
 экстракты *Kigelia africana*,
 экстракты *Centella asiatica*,
 экстракты *Chaemocrista nigricans*,
 олеуропеин/экстракты оливковых листьев.

Вещества со свойствами, способствующими лечению новообразований и бородавок.

Экстракты *Agoseris glauca*, *Arocynum cannabinum*, *Argemone mexicana*, *Asclepias eriocarpa*, *Asclepias hallii*, *Asclepias lanceolata*, *Asclepias purpurascens*, *Asclepias quadrifolia*, *Asclepias rubra*, *Asclepias speciosa*, *Asclepias syriaca*, *Calendula arvensis*, *Calendula officinalis*, *Caltha leptosepala*, *Caltha natans*, *Caltha palustris*, *Chelidonium majus*, *Cichorium intybus*, *Coix lacryma-jobi*, *Delphinium staphisagria*, *Diospyros virginiana*, *Dipsacus fullonum*, *Dipsacus sativus*, *Drosera rotundifolia*, *Euphorbia hirta*, *Euphorbia lathyris*, *Euphorbia serpyllifolia*, *Ficus carica*, *Ficus palmata*, *Impatiens aurella*, *Impatiens balsamina*, *Impatiens capensis*, *Impatiens ecalcarata*, *Impatiens occidentalis*, *Impatiens parviflora*, *Juniperus sabina*, *Lactuca canadensis*, *Mercurialis annua*, *Mercurialis perennis*, *Monotropa uniflora*, *Ocimum minimum*, *Opuntia compressa*, *Paulownia tomentosa*, *Podophyllum peltatum*, *Ranunculus acris*, *Rhus diversiloba*, *Rhus typhina*, *Salvia lyrata*, *Sempervivum tectorum*, *Sonchus oleraceus*, *Symphoricarpos albus laevigatus*, *Taraxacum officinale*, *Zea mays*.

Вещества с анальгетическим/анестезирующим действием.

Экстракты *Aconitum carmichaelii*, *Aconitum ferox*, *Aconitum fischeri*, *Aconitum kusnezoffii*, *Aconitum lycoctonum*, *Aconitum uncinatum*, *Aconitum volubile*, *Arisaema thunbergii*, *Asarum heterotropoides*, *Asarum sieboldii*, *Capsicum frutescens*, *Coptis chinensis*, *Coptis teeta*, *Datura metel*, *Fritillaria sewerzowii*, *Gleditsia macracantha*, *Gleditsia triacanthos*, *Mentha arvensis*, *Mentha arvensis piperascens*, *Monarda menthifolia*, *Rhododendron molle*, *Salix pulchra*, *Tagetes lucida*, *Zanthoxylum bungeanum*, *Zanthoxylum schinifolium*.

Эксперименты.

Оценка кератолитического воздействия композиций по изобретению на свиную кожу путем анализа шероховатости кожи

Свиная кожа гистологически сходна с кожей человека [Gray and Yardley, 1975; Wester et al., 1998]. Даже средняя плотность волосяных фолликулов схожа: 20/см² для кожи уха свиньи по сравнению с 14-32/см² для кожи лба человека [Jacobi et al., 2007]. Поэтому свиная кожа является удобным субстратом для проведения исследований кератолитической эффективности.

Для выполнения описанных здесь анализов свиная кожа была получена на местной бойне (Сан-Джулиано-Терме, Пиза, Италия). Кожа была промыта водой, а видимые щетинки были вырезаны у основания.

Композицию эластического коллодия на основе 20% АСК, описанную выше, подвергали этому анализу в дополнение к отрицательному контролю, состоящему из свиной кожи без какой-либо обработки.

Композицию наносили на свиную кожу таким образом, чтобы покрыть круглую поверхность 6 мм, в трех экземплярах, и поддерживали контакт со свиной кожей в течение 14 ч. По истечении этого времени измерение шероховатости кожи проводили с использованием цифрового дерматоскопа с интеллектуальной системой анализа кожи (GBS-1800) от Maikong Industry. Каждую оценку проводили таким образом, чтобы КВ (коэффициент вариации измерений) составлял менее 15%.

Результаты приведены в таблице ниже в виде среднего значения \pm SD.

Влияние различных видов обработки по сравнению с контролем оценивали с помощью t-критерия

| | Среднее значение шероховатости кожи | SD | n | p* по сравнению с контролем |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------|---|-----------------------------|
| Отрицательный контроль | 2,6 | 0,07 | 2 | - |
| Эластический коллодий с 20% АСК | 2,19 | 0,165 | 4 | 0,03 |

* p < 0,05 указывает на статистически значимое различие.

Оценка кератолитического воздействия композиций по изобретению на реконструированные ткани человека.

Ткани обрабатывали образцами в течение 14 ч. В конце этого периода их снимали с подложки, промывали в ФБР и затем фиксировали в 4% растворе параформальдегида.

Фиксированные ткани сначала подвергали макроскопическому анализу, чтобы выделить наличие видимых повреждений в поверхностном слое кератиноцитов, а затем подвергали гистохимическому ана-

лизу. Для этой цели ткани сначала дегидратировали спиртами в возрастающей концентрации (70-85° - 90-100°) в течение 60-100 мин на каждой стадии, просветляли ксилолом и переносили в расплавленный в печи парафин при 51°C в течение 2 ч, затем при 60°C в течение 1 ч и давали затвердеть при комнатной температуре.

Для окрашивания гематоксилином/эозином срезы, наложенные на предметные стекла, освобождали от парафина в ксилоле в течение 15 мин и повторно гидратировали, используя уменьшающиеся концентрации спиртов, до воды. Затем предметные стекла погружали в Emallume от Mayer (гематоксин) на 3 мин, промывали в проточной воде и затем погружали в 1% раствор эозина G на 3 мин. В конце окрашивания срезы дегидратировали с использованием растворов спирта с возрастающей концентрацией и устанавливали с помощью DPX.

На основании макроскопической оценки (фотографии, полученные со стереомикроскопа), как показано на фиг. 1, в обработанных тканях наблюдается изменение наиболее поверхностного слоя. Повреждение особенно заметно в тканях, обработанных композицией на основе коллодия.

На основании гистохимической оценки (фиг. 2) тканей, обработанных коллодием, наблюдается отсутствие поверхностного рогового слоя, который все еще присутствует в контрольных тканях.

Эксперименты по сравнению различных АСК-содержащих композиций на ультраструктуре искусственных конструкторов кожи человека (SkinEthic).

Сравнивали следующие композиции.

Композиция 1 - Раствор с эластическим коллодием.

Композиция, приготовленная, как описано ранее, содержала, мас. %:

АСК - 20;

этиловый эфир - 10;

чистый этиловый спирт - 10;

эластический коллодий - 60.

Композиция 2 - Раствор с эластическим коллодием + пропиленгликоль.

Композиция, приготовленная, как описано ранее, содержала, мас. %:

АСК- 18;

этиловый эфир - 9;

чистый этиловый спирт - 9;

эластический коллодий - 54;

пропиленгликоль - 10.

Композиция 3 - Раствор с пропиленгликолем.

Композиция 3 содержала исключительно пропиленгликоль с чистотой более 99%.

Композиция 4 - Гидрофильный гель.

Композиция содержала, мас. %:

АСК - 2;

чистый этиловый спирт - 18;

растительный глицерин - 5;

пропиленгликоль - 5;

ксантановая камедь - 2,5;

каррагинин - 1,5;

феноксэтанол - 0,5;

очищенная вода - до 100.

Приготовление.

Солубилизировали АСК в этаноле до совершенно прозрачного раствора, затем медленно вводили его по частям внутрь геля.

Для геля: предварительно диспергировали ксантановую камедь и каррагинин в глицерине + пропиленгликоле, затем добавляли воду, доводили смесь до 55-60°C и гомогенизировали с лопастями и турбиной под вакуумом.

Охлаждали гель до комнатной температуры и добавляли феноксэтанол, затем добавляли спиртовой раствор АСК.

Композиция 5 - мазь с АСК на основе вазелина.

Композиция содержала, мас. %:

АСК - 20;

вазелиновое масло/вазелин - 78;

жидкий парафин - 2.

Приготовление.

Смешивали АСК по частям в вазелиновом масле до однородного состояния; затем добавляли жидкий парафин. Чтобы дополнительно усовершенствовать препарат, использовали микронизированную АСК и рафинирующий агент для мази, чтобы получить продукт без кристаллов, воспринимаемых на ощупь, и увеличить контактную поверхность активного ингредиента, и следовательно, его эффективность.

Композиция 6 - Гидрофильная эмульсия.

Композиция содержала, мас. %:

АСК- 2;

чистый этиловый спирт - 18;

амфифильная основа - 80.

Приготовление.

Солубилизировали АСК в этаноле до полностью прозрачного раствора, затем медленно вводили его по частям в амфифильную основу, аккуратно и непрерывно перемешивая с помощью лопастей. Работали под вакуумом на обычной машине.

Основная композиция, %:

вода - достаточное количество до 100;

вазелин - 25,5;

пропиленгликоль - 10;

каприловый/каприновый триглицерид - 7,5;

ПЭГ-8 стеарат - 7;

цетеариловый спирт - 6;

глицерилстеарат - 4;

феноксизэтанол - 0,5;

бензоат натрия - 0,4;

сорбат калия - 0,3;

лимонная кислота для регуляции pH.

Композиция 7 - Пластырь.

Композиция содержала, мас. %:

АСК - 5.

Приготовление.

Взвешивали отдельные исходные материалы: обычное полимерное адгезивное средство для получения пластырей использовали для получения нерасфасованного адгезивного средства, к которому добавляли АСК.

Полученное таким образом нерасфасованное адгезивное средство наносили на полиэфирную подложку. Нанесенное средство сушили в сушильных шкафах; затем полуфабрикат, извлеченный из печи, соединяли с полиуретановой пленкой и затем оборачивали в основную катушку.

Основную катушку разрезали на другие меньшие катушки. Нарезанные катушки подвергали автоматической высадке, чтобы получить вкладыши из 10 круглых пластырей диаметром 12 мм. Полученные круглые пластыри были упакованы.

Количества АСК, использованные в различных композициях, определяли, начиная с различных испытаний и выбирая из тех, которые дают макроскопически стабильную композицию, т.е. где АСК не отделялась в виде твердого вещества от композиции.

Искусственные конструкции из кожи человека.

Были использованы образцы восстановленного эпидермиса человека SkinEthic™ RHE/S/17. Это восстановленный *in vitro* человеческий эпидермис из нормальных человеческих кератиноцитов, выращенных на поликарбонатном фильтре на границе раздела воздух-жидкость.

Образцы ткани извлекали из защитной агарозы и инкубировали в многолуночном планшете с 6 лунками с 1 мл поддерживающей среды на лунку. Примерно спустя 27 ч инкубации образцы обрабатывали следующим образом:

100 мкл раствора композиций 1, 2, 3 и чистой воды (контроль) наносили поверх соответствующих листов эпидермиса с использованием микропипетки;

обильное количество смеси композиций 4 (гидрофильного геля), 5 (мази) и 6 (гидрофильной эмульсии) распределяли по соответствующим листам эпидермиса с использованием ватных палочек;

маленький кусочек пластыря (композиция 7) наклеивали на лист эпидермиса.

Спустя примерно 14 ч инкубации с описанными выше композициями вставки эпидермиса разрезали и фиксировали в 500 микролитрах фиксатора (глутаральдегид 2,5%, параформальдегид 2% в 0,1 М какодилатном буфере с pH 7,4) в течение 2 ч при комнатной температуре.

После обрезки небольших прямоугольников ткани образцы включали в эпоксидную смолу. Получали ультратонкие срезы, и помещали на медные сита, затем окрашивали уранилацетатом и цитратом свинца.

Электронно-микроскопическое исследование ПЭМ необработанной эпидермальной ткани (контрольный образец, обработанный одной водой) показало гранулярный слой, соединенный многочисленными десмосомами с первым из 24-25 слоев корнеоцитов (фиг. 3).

После обработки общий вид базального, шиповатого и зернистого слоев был сохранен и сходен с контролем в образцах, обработанных композициями 3, 7 и 5 (фиг. 4). В образцах, обработанных композициями 1, 2 и 4, все клеточные слои имеют некротический вид (фиг. 5), что свидетельствует об очень высокой цитотоксичности. В образцах, обработанных композицией 6, присутствует общее поражение

клеток в шиповатом слое с некоторыми некротическими клетками и некоторыми пикнотическими ядрами, что указывает на индукцию апоптотических процессов.

Таким образом, было определено количество слоев корнеоцитов, оставшихся на образце после обработки, что является важным параметром для оценки эффективности обработки, поскольку он является показателем остаточной толщины рогового слоя.

Таблица ниже показывает результаты этого определения.

Количество слоев корнеоцитов,
оставшихся после обработки композициями 1-7

| Композиция | Число слоев корнеоцитов |
|--------------------------|-------------------------|
| 1 | 10-12 |
| 2 | 1-4 |
| 3 | 19-20 |
| 4 | 14-15 |
| 5 | 25 |
| 6 | 25 |
| 7 | 14-15 |
| Контроль (без обработки) | >25 |

Данные, приведенные в таблице, показывают существенную неэффективность композиций 5 (мази) и 6 (гидрофильной эмульсии); низкую эффективность композиций 3 (композиции на основе пропиленгликоля); среднюю эффективность композиций 4 (гидрофильного геля) и 7 (пластыря); более выраженную эффективность композиции 1 (композиции на основе коллодия); чрезвычайно высокую эффективность композиции 2 (композиции на основе коллодия + пропиленгликоля).

Таким образом, последние данные показывают заметный синергетический эффект комбинации АСК, коллодия и пропиленгликоля, поскольку результат композиции 2 не может считаться аддитивным эффектом, описанным для композиций 1 и 3.

Также можно отметить, что количество АСК в композиции не является отличительным признаком между активной или неактивной композицией, поскольку, например, композиции 4 (АСК 2%) и 7 (АСК 5%) более активны, чем композиция 5 (АСК 20%).

Стабильность композиций.

Было определено количество салициловой кислоты (СК), присутствующей в некоторых композициях по изобретению после хранения при комнатной температуре в течение примерно 5 месяцев. Эта оценка была проведена с использованием метода ВЭЖХ/УФ, валидированного в соответствии с Фармакопеей ЕУЕР и Фарм.США. Результаты приведены ниже.

Композиция 7 (пластырь) - СК 75,86 мас.%

Композиция 1 (коллодий) - СК 15,57 мас.%

Композиция 2 (коллодий + пропиленгликоль) - СК около 7 мас.%

Конкретные примеры композиций.

Состав А (раствор для нанесения щеткой), %:

АСК - 10,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 10,

гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза - 10,

ВП/ВА сополимер - 10,

ПВП- 3,

вода - 3,

этиловый спирт - 54.

Состав В (раствор для нанесения щеткой), %:

АСК - 20,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 10,

нитроцеллюлоза - 20,

гидроксипропилцеллюлоза - 10,

касторовое масло - 4,

этилацетат - 26,

этиловый спирт - 10.

Состав С (раствор для нанесения щеткой), %:

АСК- 15,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 8,

гидроксипропилцеллюлоза - 10,

ВП/ВА сополимер - 12,

поливиниловый спирт - 5,

этиловый спирт - 50.

Состав D (раствор для нанесения щеткой), %:

АСК - 25,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 5,
акрилово-эфирный полимер - 25,
изооктан - 45.

Состав Е (спрей), %:

АСК - 10,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 10,
акрилово-эфирный полимер - 18,
полиуретан - 12,
этиловый эфир - 20,
этиловый спирт - 20,
вода - 10.

Состав F (аэрозольный спрей), %:

АСК - 25,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 10,
гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксиэтилцеллюлоза - 5,
ВП/ВА сополимер - 15,
ПВП - 4,
этиловый спирт - 20,
вода - 5,
бутан, пропан или изобутан - 16.

Состав G (гель), %:

АСК - 15,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 7,
гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксиэтилцеллюлоза - 8,
акрилово-эфирный полимер - 5,
ВП/ВА сополимер - 10,
этиловый спирт - 30,
вода - 25.

Состав H (вагинальный гель), %:

АСК - 20,

1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол или бутиленгликоль или пентиленгликоль - 20,
гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксиэтилцеллюлоза - 10,
поликарбофил - 1,
смесь парабенов - 1,
вода - 48.

Состав I (раствор), %:

АСК - 20,

этиловый эфир - 10,
чистый этиловый спирт - 10,
эластический коллодий - 60.

Состав L (раствор), %:

АСК - 18,

этиловый эфир - 9,
чистый этиловый спирт - 9,
эластический коллодий - 54,
пропиленгликоль - 10.

Изобретение также относится к набору, содержащему количество композиции по изобретению для однократного или многократного применения и устройство для механического удаления очага поражения.

Пригодными устройствами могут быть, например, пилка для многократного применения, серия одноразовых пилок, пемза или тому подобное с абразивными механическими свойствами. Абразивный материал должен иметь такую гранулометрию, чтобы удалить только пораженные ткани, избегая кровотечений. Рекомендуется использовать серию одноразовых пилок, чтобы избежать попадания микрочешуек зараженной кожи, удаленных из пилки, в окружающую среду и вызывать какое-либо заражение.

Очевидно, что были описаны только некоторые конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, в которые технический специалист сможет внести все модификации, необходимые для его адаптации к конкретным применениям, не отступая от объема защиты настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для лечения кожных инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), содержащая коллодий и ацетилсалициловую кислоту (АСК).

2. Композиция по п.1, в которой указанный коллодий представляет собой эластический коллодий, содержащий смесь коллодия и касторового масла.

3. Композиция по п.2, содержащая ацетилсалициловую кислоту в количестве от 10 до 30 мас.% и коллодий или эластический коллодий в количестве от 50 до 80 мас.% или от 50 до 70 мас.% и при необходимости растворитель.

4. Композиция по любому из пп.1-3, дополнительно содержащая гликоль, при этом композиция содержит ацетилсалициловую кислоту в количестве от 10 до 25 мас.%, коллодий или эластический коллодий в количестве от 50 до 70 мас.%, гликоль в количестве от 5 до 15 мас.%, остальное - растворитель, такой как этиловый спирт или смесь этилового спирта и простого этилового эфира.

5. Композиция по п.4, в которой:

гликоль представляет собой пропиленгликоль, и/или

растворитель представляет собой смесь 1:1 этанол/простой этиловый эфир, и/или

коллодий представляет собой эластический коллодий.

6. Композиция по п.4 или 5, имеющая следующий процентный состав по массе, %:

АСК- 15-22,

простой этиловый эфир - 7-11,

чистый этиловый спирт - 7-11,

эластический коллодий - 50-57,

пропиленгликоль - 7-13.

7. Композиция по любому из пп.1-6, дополнительно включающая вещество с антивазкулярной активностью и/или вещество, способствующее лечению с целью устранения новообразований или бородавок, и/или вещество с анальгетическим или анестезирующим действием.

8. Композиция по п.7, в которой:

указанное вещество с антивазкулярной активностью выбрано из дегидро- α -лапачона, комбретастина, экстрактов *Piptadinastrum africanum*, экстрактов *Kigelia africana*, экстрактов *Centella asiatica*, экстрактов *Chaetocrista nigricans*, олеуропеина/экстрактов оливковых листьев, или их смесей;

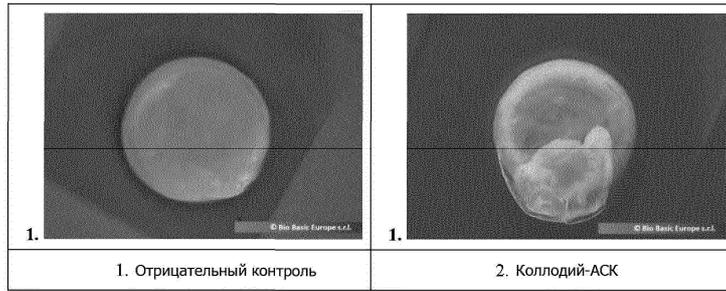
указанное вещество, способствующее лечению с целью удаления новообразований или бородавок, выбрано из экстрактов *Agoseris glauca*, *Arcynum cannabinum*, *Argemone mexicana*, *Asclepias eriocarpa*, *Asclepias hallii*, *Asclepias lanceolata*, *Asclepias purpurascens*, *Asclepias quadrifolia*, *Asclepias rubra*, *Asclepias speciosa*, *Asclepias syriaca*, *Calendula arvensis*, *Calendula officinalis*, *Caltha leptosepala*, *Caltha natans*, *Caltha palustris*, *Chelidonium majus*, *Cichorium intybus*, *Coix lacryma-jobi*, *Delphinium staphisagria*, *Diospyros virginiana*, *Dipsacus fullonum*, *Dipsacus sativus*, *Drosera rotundifolia*, *Euphorbia hirta*, *Euphorbia lathyris*, *Euphorbia serpyllifolia*, *Ficus carica*, *Ficus palmata*, *Impatiens aurella*, *Impatiens balsamina*, *Impatiens capensis*, *Impatiens ecalcarata*, *Impatiens occidentalis*, *Impatiens parviflora*, *Juniperus sabina*, *Lactuca canadensis*, *Mercurialis annua*, *Mercurialis perennis*, *Monotropa uniflora*, *Ocimum minimum*, *Opuntia compressa*, *Paulownia tomentosa*, *Podophyllum peltatum*, *Ranunculus acris*, *Rhus diversiloba*, *Rhus typhina*, *Salvia lyrata*, *Sempervivum tectorum*, *Sonchus oleraceus*, *Symphoricarpos albus laevigatus*, *Taraxacum officinale*, *Zea mays*, или их смесей;

указанное вещество, обладающее анальгетическим или анестезирующим действием, выбрано из экстрактов *Aconitum carmichaelii*, *Aconitum ferox*, *Aconitum fischeri*, *Aconitum kusnezoffii*, *Aconitum lycotonum*, *Aconitum uncinatum*, *Aconitum volubile*, *Arisaema thunbergii*, *Asarum heterotropoides*, *Asarum sieboldii*, *Capsicum frutescens*, *Coptis chinensis*, *Coptis teeta*, *Datura metel*, *Fritillaria sewerzowii*, *Gleditsia macracantha*, *Gleditsia triacanthos*, *Mentha arvensis*, *Mentha arvensis piperascens*, *Monarda menthifolia*, *Rhododendron molle*, *Salix pulchra*, *Tagetes lucida*, *Zanthoxylum bungeanum*, *Zanthoxylum schinifolium*, или их смесей.

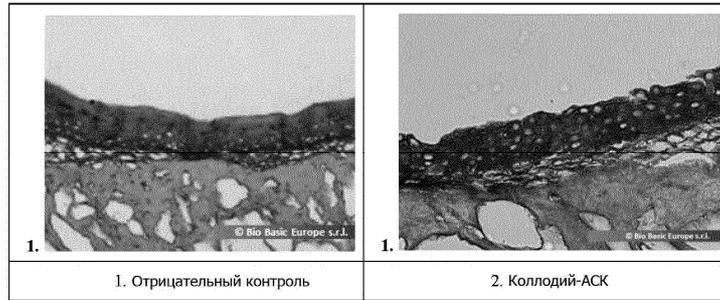
9. Композиция по п.7 или 8, в которой указанные вещества с антивазкулярной активностью и/или способствующие лечению с целью устранения новообразований или бородавок и/или с анальгетическим или анестезирующим действием содержатся в композиции в количестве от 0,01 до 10% по массе.

10. Композиция по любому из пп.1-9, где указанная кожная ВПЧ инфекция представляет собой доброкачественную кожную инфекцию, обычную, подошвенную или плоскую бородавку, папиллому, кондилому или тому подобное.

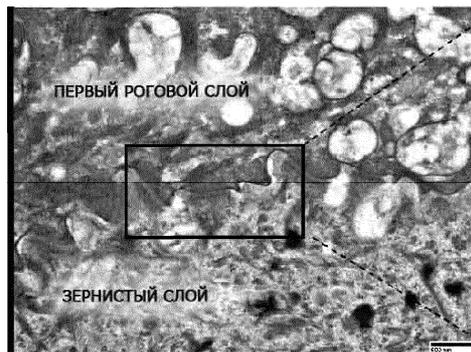
11. Набор для лечения кожных инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), содержащий композицию по любому из пп.1-10 в количестве, достаточном для однократного или многократного применения, и устройство с абразивными механическими свойствами для механического удаления очага поражения, такое как пилка для многократного применения, серия одноразовых пилок или каменная пемза.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

