

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **017174**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.10.30

(21) Номер заявки
201000574

(22) Дата подачи заявки
2008.09.30

(51) Int. Cl. *A61L 15/22* (2006.01)
A61L 15/60 (2006.01)
C08L 83/04 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ СИЛИКОНОВОГО ГЕЛЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ
СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН С УМЕНЬШЕННОЙ СТЕПЕНЬЮ РУБЦЕВАНИЯ**

(31) **60/997,166**

(32) **2007.09.30**

(33) **US**

(43) **2010.10.29**

(86) **PCT/US2008/078340**

(87) **WO 2009/046033 2009.04.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕДА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Палефски Ирвин, Уилсон Ни'кита
(US)**

(74) Представитель:
Попеленский Н.К. (RU)

(56) **WO-A1-01/23011**
WO-A1-2004/006972
JP-A-2003040756

(57) Изобретение представляет собой композицию, включающую циклический силоксан, силиконовую окклюзионную жидкость, силиконовый окклюзионный гель и порошок силиконовой смолы. Композицию используют для заживления ран и уменьшения рубцов.

017174

B1

017174
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим различные силиконовые соединения, которые используются для стимуляции заживления кожных ран и для предупреждения рубцевания.

Сведения о предшествующем уровне техники

Значительные кожные раны, такие как вызываемые повреждением или хирургическим вмешательством, часто приводят к рубцеванию. Рубцевание во многих случаях приводит к пониженному чувству осязания, потере эластичности и утрате амплитуды движений (когда рубцы проходят через связки). Рубцевание, кроме того, приводит в результате к очевидным косметическим проблемам, особенно когда оно происходит на лице и кистях рук. Кожные раны также подвержены инфекции, и даже при использовании стандартных повязок инфекции довольно распространены. Пострадавшие от ожогов особенно чувствительны к инфекциям и могут остаться с тяжелыми рубцами после заживления ран. Существует потребность в способах лечения кожных повреждений, которые существенно снижают или устраняют образование рубцов.

Стандартные повязки для ран, например, сделанные из хлопчатобумажной марли и различных полимеров, оставляют желать лучшего, особенно когда должна быть перевязана большая поверхность кожи. Способность повязки оставаться на месте и защищать рану постепенно ухудшается по мере увеличения площади раны, тогда как в то же самое время удаление повязки без повреждения нижележащей ткани все более затрудняется. Повязки для ран должны растягиваться и сгибаться, чтобы давать возможность движения мышц и суставов; это также достигается с большим трудом по мере увеличения повязки. В случае повязок для лица требуется снизить до минимума видимый эффект повязки, и это, конечно, быстро становится невозможным по мере увеличения размера раны. Наконец, обычные повязки для ран требуют частой замены, которая является особенно дорогостоящей в больничных условиях, где существенными являются цена времени персонала и стоимость утилизации медицинских отходов. Имеется потребность в усовершенствованных повязках для ран, которые не обладают данными недостатками.

В отношении данных потребностей был разработан и выпущен в продажу ряд продуктов (см. обзор: L. Borgognoni, *Wound Repair and Regeneration* (2002), 10:118-121; D. Leventhal et al., *Arch Facial Plast Surg* (2006), 8:362-368). В числе более удачных - пластины силиконового геля ("SGS") и мази на основе силиконового геля и их комбинации. Применение данных полимеров и гелей на основе силикона, как показано, уменьшает появление рубцов при использовании соответствующим образом в течение достаточно продолжительных периодов времени (см. статьи Chan, K.Y., et al., *Plast Reconstr Surg.* (2005), 116:1013-1020; Signorini M., Clementonil M.T., *Aesthetic Plast Surg.* (2007), 31:183-187; Chernoff W.G., et al., *Aesthetic Plast Surg.* (2007) 31:495-500; Fonseca Capdevila E., et al., *Piel* (2007) (в печати); Sepehrmanesh M., *Kompendium Dermatologie* (2006), 1:30-32; Murison M., James W., *J. Plast Reconstr Aesthet Surg.* (2006), 59:437-439).

Невозможно использовать покрытие пластинами на больших площадях и около суставов, и его нельзя легко использовать на лице и других областях, где контуры или подвижность кожи затрудняют обеспечение адекватного контакта и покрытия. Для прикрепления пластины к коже часто требуется заклеивание лентой. Кроме того, пациенты могут не соглашаться с использованием покрытия пластиной на участках тела, не закрытых одеждой, в течение дня, что ставит проблему согласия с лечением. Наконец, пластины нужно часто промывать для предотвращения осложнений, таких как сыпь и инфекция.

Хотя механизм, с помощью которого силиконовые пластины и полимеры уменьшают образование рубцов, в настоящее время неизвестен, было сделано предположение о том, что силикон обеспечивает барьерную функцию, которая тем или иным образом способствует процессу заживления. Это может включать повышенную гидратацию, контроль pH, повышенную температуру и контроль давления кислорода. Предполагают, что присутствие неуставленных силиконовых соединений в заживающей коже тем или иным путем ограничивает образование рубцов. В настоящее время доступны коммерческие продукты, полученные из полимеров на силиконовой основе и специфически направленные на заживление ран и лечение имеющихся рубцов. Специальные примеры данных коммерческих продуктов включают пластины Neosporin Scar Solutions(tm), пластины Cica-Care(tm), повязки на рубцы Meriform(tm) и силиконовый гель Dermatix(tm).

Описаны композиции гелей на основе силиконовых полимеров, предназначенные для лечения ран (см., например, патент США No. 5741509). Хотя полимеры на основе силиконов эффективны в плане уменьшения образования рубцов, известные композиции должны наноситься на рубцы в течение длительных периодов времени с целью достижения заметных результатов. В частности, полимерные гели на основе силикона, как правило, держат на рубцах в течение приблизительно 18 ч в день, в течение суток, в течение нескольких месяцев. Существенный дискомфорт может быть обусловлен длительными периодами, в течение которых полимеры на основе силикона следует держать на рубце. Кроме того, типичный гель представляет собой вязкий материал, который оставляет относительно толстый слой на коже, который в лучшем случае не вполне маскируется косметикой. Хотя слой силикона можно сделать почти невидимым с помощью соответствующим образом усовершенствованных косметических материалов и способов, немногие пациенты имеют время и средства для использования данных способов или для того, чтобы пользоваться услугами профессионального косметолога. В результате ухудшение внешнего вида

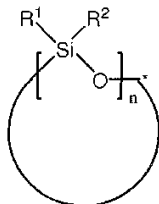
может препятствовать соблюдению пациентом строгого и необычно длительного протокола лечения. Необходима эффективная композиция силиконового полимера, которая является более удобной, менее видимой и которая легче становится незаметной при использовании обычной косметики.

Сущность изобретения

Изобретение предусматривает силиконовую жидкость для местного нанесения, которая высыхает с образованием тонкой пленки на коже. Композиции, соответствующие изобретению, уменьшают образование разросшихся рубцов (гипертрофических рубцов и келоидов) после хирургических разрезов или случайных ран и уменьшают размер и улучшают внешний вид образовавшихся разросшихся рубцов. Композиции, соответствующие изобретению, содержат циклический силоксан в качестве жидкостно-основы с хорошими характеристиками растекания, которая совместима с широким кругом других косметических ингредиентов. Композиции, соответствующие изобретению, являются относительно невязкими и легко растекаются с образованием тонкого однородного покрытия. Присутствие циклического силоксана также придает коже ощущение мягкой шелковистости, и композиции, соответствующие изобретению, не являются жирными и не оставляют масляного следа или утолщения.

Композиции, соответствующие изобретению, включают циклический силоксан, силиконовую окклюзионную жидкость в виде полиалкилсилоксана, имеющего вязкость 50-500 мм²/с и выбранного из группы, включающей полидиметилсилоксан, полиметилэтилсилоксан, полиметилфенилсилоксан или их смесь, силиконовый окклюзионный гель в виде диспергированного в силиконовом масле силиконового эластомера, причем силиконовое масло выбрано из группы, включающей фенилтриметикон, фенилдиметикон, сополиол диметикона и сополиол алкилдиметикона, а силиконовый эластомер выбран из группы, включающей сшитый диметикон, сополимер стеарилметилдиметилсилоксана, полисилоксан-11, сшитый полимер цетеарилдиметикон/винилдиметикона, сшитый полимер диметикон/фенилвинилдиметикона и сшитый полимер диметикон/винилдиметикона, и порошок силиконовой смолы в виде полиметилсилсесквиоксана. В предпочтительных вариантах осуществления композиции далее включают сложный эфир аскорбиновой кислоты и жирных кислот или его соль.

Функции компонентов, как полагают, являются следующими, но следует иметь в виду, что объем изобретения ни в коей мере не ограничивается данными конкретными механизмами действия. Циклический силоксан обеспечивает текучесть и гладкую и приятную текстуру, делая возможным удобное нанесение тонкой пленки на настолько большую площадь, насколько необходимо. Он может также служить в качестве смягчающего средства. Циклический силоксан летучий и испаряется после нанесения, оставляя остальные компоненты в виде тонкой окклюзионной пленки на коже. Компоненты окклюзионной жидкости и геля представляют собой нелетучие гидрофобные материалы, которые создают эластичный биосовместимый барьер для влаги, который прилипает к коже, является смягчающим, раздражающим и нетоксичным. Порошок силиконовой смолы представляет собой образующий пленку агент, который придает композиции подходящие реологические и тактильные характеристики, обеспечивая то, что барьер, образованный при испарении циклического силоксана, дает ощущение относительной сухости, гладкости. Три нелетучих силиконовых компонента действуют совместно, генерируя тонкую пленку защитного барьера, которая особенно эффективна на участках тела, которые трудно закрыть вследствие подвижности/растяжения кожи, например вокруг суставов и на лице, а также на частях тела неправильной формы. Полученная в результате пленка, которая образуется после испарения циклического силоксана, является эластичной, водонепроницаемой, хотя проницаемой для газов. Сложный эфир аскорбиновой кислоты поглощается эндотелиальными клетками и расщепляется *in vivo* до аскорбата, который обеспечивает антиоксидантную функцию и, как считают, способствует нормальному синтезу коллагена. Циклические силоксаны имеют формулу



где $n=4-6$ и R^1 и R^2 представляют собой в каждом случае независимо H или C_1-C_3 алкил. Подходящие циклические силоксаны включают, но без ограничения перечисленным, перметилированные циклические силоксаны, которые предпочтительно выбраны из коммерчески доступных материалов циклотетрасилоксана (октаметилциклотетрасилоксана), циклопентасилоксана (декаметилциклопентасилоксана) и циклогексасилоксана (додекаметилциклогексасилоксана) и их смесей. В наиболее предпочтительных вариантах осуществления циклический силоксан представляет собой циклопентасилоксан.

Циклический силоксан составляет приблизительно 30-80 мас.% согласно композициям, соответствующим изобретению, предпочтительно приблизительно 45-65%, более предпочтительно приблизительно 55-65%.

Силиконовая окклюзионная жидкость представляет собой полиалкилсилоксан, имеющий вязкость

от приблизительно 50 мм²/с (1 мм²/с (в системе СИ)=1 сСт (сантистокс; в системе СГС) до 500 мм²/с, предпочтительно от приблизительно 100 до 350 мм²/с. Подходящие полиалкилсилоксаны включают, но без ограничения перечисленным, поли(диметилсилоксан), поли(метилэтилсилоксан), поли(метилфенилсилоксан) и их смеси. Особенно предпочтительным является полидиметилсилоксан, имеющий вязкость приблизительно 200 мм²/с. Силиконовая окклюзионная жидкость составляет приблизительно 1-15 мас.% согласно композициям, соответствующим изобретению, предпочтительно приблизительно 2-10% и более предпочтительно приблизительно 3-7%.

Силиконовый окклюзионный гель представляет собой диспергированный силиконовый эластомер в силиконовом масле. Особенно подходящими эластомерами являются сшитые силиконовые полимеры, имеющие среднюю молекулярную массу более 100000 (например, от приблизительно 100000-1000000). Подходящие примеры включают, но без ограничения перечисленным, сшитые силоксаны (например, сшитый диметикон или производные диметикона), сополимеры, такие как стеарилметилдиметилсилоксановый сополимер, полисиликон-11 (сшитую силиконовую смолу получают путем реакции силикона с концевым винилом и (метилгидродиметил)полисилоксана в присутствии циклометикона), сшитый полимер цетеарилдиметикон/винилдиметикон (сополимер цетеарилдиметикона, сшитого с винилдиметилполисилоксаном), сшитый полимер диметикон/фенилвинилдиметикон (сополимер диметилполисилоксана, сшитого с фенилвинилдиметилсилоксаном) и сшитый полимер диметикон/винилдиметикон (сополимер диметилполисилоксана, сшитого с винилдиметилсилоксаном). Предпочтительные композиции, соответствующие изобретению, включают полисиликон-11.

Диспергирующий агент на основе силиконового масла может представлять собой любую силиконовую жидкость, способную диспергировать эластомер. Предпочтительно, когда он представляет собой нелетучую силиконовую жидкость. Подходящие примеры включают, но без ограничения перечисленным, диметикон, фенилтриметикон, фенилдиметикон, сополиол диметикона и сополиол алкилдиметикона. Предпочтительно, когда окклюзионный гель представляет собой диспергированный полисиликон-11 в фенилтриметиконе. Окклюзионный гель включает приблизительно 10-60 мас.% согласно композициям, соответствующим изобретению, предпочтительно приблизительно 20-50 мас.% и более предпочтительно приблизительно 30-40%. Силиконовый эластомер в сочетании с силиконовой окклюзионной жидкостью обеспечивают благоприятную эластичность конечной пленке, образующейся на рубце. Это особенно благоприятно на суставах и на лице, где кожа особенно подвижна.

Порошок силиконовой смолы может представлять собой одну из многих образующих пленку силиконовых смол, известных в области косметики. Силсесквиоксаны, примерно представленные приближенной формулой (R³SiO^{3/2})_x, являются особенно подходящими. Силсесквиоксаны, как правило, полученные частичным гидролизом алкокси- и галоалкилсилановых предшественников, являются структурно неопределенными, нерастворимыми сшитыми материалами, состоящими из комбинации мономерных элементов R³SiO-, -OSiR²O- и RSi(O-)³. R-группы, как правило, представляют собой метильные группы, но могут быть замещены частично низшими алкильными, винильными и фенильными группами с целью модификации физических свойств полимера. Полиметилсилсесквиоксаны (R=CH³), имеющие размер частиц 4-8 мкм, предпочтительны для применения в настоящем изобретении. Порошок силиконовой смолы включает приблизительно 1-10 мас.% согласно композициям, соответствующим изобретению, предпочтительно приблизительно 1-5 мас.% и более предпочтительно приблизительно 2-3%. Кроме реологических и тактильных характеристик, обусловленных добавлением порошка силиконовой смолы, силсесквиоксаны способны диспергировать дополнительные материалы в косметических композициях, такие как пигменты.

Сложные эфиры аскорбиновой кислоты и жирных кислот представляют собой аскорбиновую кислоту, ацилированную одной или множеством групп жирных кислот, причем жирные кислоты, как правило, имеют от 8 до 24 атомов углерода, и их соли. Ряд тетра(C⁸-C²⁴ацил)аскорбиновых кислот и их солей коммерчески доступен. Предпочтительны более устойчивые к окислению сложные эфиры аскорбиновой кислоты и насыщенных жирных кислот, включая, но без ограничения перечисленным, аскорбиллаурат, аскорбилмирилат, аскорбилпальмитат, аскорбилизоальмитат, аскорбилстеарат и аскорбилбегенат и их соли, например магниевый аскорбилстеарат. Особенно предпочтительным является тетраизоальмитат аскорбиновой кислоты. Сложные эфиры можно получить, используя гидрогенизированные природные масла или жиры либо их фракции, и соответственно они могут содержать маленькие количества различных смешанных сложных эфиров в дополнение к эфиру, соответствующему номинальной идентичности материала. Аскорбилстеарат, полученный из масла канолы, например, обычно содержит приблизительно 4% остатков пальмитата. Сложный эфир аскорбиновой кислоты является необязательным компонентом, но предпочтительно, когда он присутствует в композициях, соответствующих изобретению. Количество сложного эфира аскорбиновой кислоты может составлять приблизительно 0,1-2 мас.%, в ряде вариантов осуществления приблизительно 0,2-1% и в других вариантах осуществления от приблизительно 0,3-0,7%. В качестве необязательного ингредиента сложный эфир аскорбиновой кислоты может также присутствовать в любом количестве приблизительно от 0 до 0,1 мас.% в дополнение к приблизительно 2 мас.%. Следовательно, сложный эфир аскорбиновой кислоты или его соль может присутствовать, например, в количестве приблизительно от 0,01 до 2 мас.%. Специалист в области техники будет

учитывать благоприятные антиоксидантные эффекты витамина С, особенно, когда он относится к заживлению ран, см., например, статью Lund, С.С.; Crandon, J.H. "Ascorbic Acid and Human Wound Healing" (Аскорбиновая кислота и заживление ран у человека), *Annals of Surgery*, 1941, 776-790.

Перечень чертежей

Фиг. 1 представляет собой фотографию пациента до его лечения композицией силиконового геля, соответствующей настоящему изобретению;

фиг. 2 представляет собой фотографию пациента, прошедшего лечение композицией силиконового геля, соответствующей настоящему изобретению.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Примеры

Пример 1. Получение типичной композиции.

Смесь циклопентасилоксана (585 г), диспергированного в фенилтриметиконе полисиликона-11 (Gransil™ PM-Gei) (350 г) и полидиметилсилоксана 200 мм²/с (40 г) перемешивают и медленно нагревают до 50°C. Во время нагревания добавляют порошок полиметилсилсесквиоксана, 4-8 мкм (Tospearl™ 2000В) (25 г), затем добавляют аскорбилтетраизопаальмитат (0,5 г). Смесь перемешивают при 50°C до однородности, затем охлаждают до комнатной температуры.

Пример 2. Тестирование in vivo (модель на ушах кролика).

Используя перфоратор для кожной биопсии и препаровальную лупу, наносят раны размером 7 мм на внутреннюю поверхность каждого уха четырех новозеландских белых кроликов массой 3 кг (6 ран на каждое ухо). Раны включают полное удаление эпителия, дермы и перихондрия. Раны покрывают полиуретановой пленкой до завершения заживления (17 дней).

Затем раны на одном ухе лечат местным нанесением один раз в день в течение 18 дней композиции силиконового геля, соответствующего примеру 1. Шесть ран на другом ухе служат в качестве нелеченых контролей. Животных умерщвляют на 36 день эксперимента.

Ткань рубца собирают, разрезают пополам в самой высокой точке рубца и подвергают гистологическому анализу, используя окрашивание гематоксилином и эозином. Исследователь, не осведомленный о лечении, количественно оценивает высоту рубца путем измерения "коэффициента высоты рубца" при увеличении 100×. Коэффициент высоты рубца рассчитывают как площадь дермиса рубца (S), деленную на нормальную площадь дермиса (N), где последнее значение основано на высоте дермиса в прилегающей нераненой коже (см. статью R. Reid et al., *J. Plast Reconstr Aesthet Surg.* (2006), 60:64-72).

Средний коэффициент высоты рубца у контрольных животных (N=20) составляет 1,68, и средний коэффициент высоты рубца у леченых животных (N=19) составляет 1,40 (p=0,007 относительно контроля, проверка по критерию Стьюдента независимых образцов).

Пример 3. Клинические результаты.

Ежедневное нанесение в течение двух месяцев на большой хирургический рубец на лице приводит в результате к значительному уменьшению количества и заметности рубцовой ткани (см. фиг. 2).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для заживления кожных ран и предупреждения рубцевания на основе силиконового геля, включающая циклический силоксан, силиконовую окклюзионную жидкость в виде полиалкилсилоксана, имеющего вязкость 50-500 мм²/с и выбранного из группы, включающей полидиметилсилоксан, полиметилэтилсилоксан, полиметилфенилсилоксан или их смесь, силиконовый окклюзионный гель в виде диспергированного в силиконовом масле силиконового эластомера и порошок силиконовой смолы в виде полиметилсилсесквиоксана, причем силиконовое масло выбрано из группы, включающей фенилтриметикон, фенилдиметикон, сополиол диметикона и сополиол алкилдиметикона, а силиконовый эластомер выбран из группы, включающей сшитый диметикон, сополимер стеарилметилдиметилсилоксана, полисиликон-11, сшитый полимер цетеарилдиметикон/винилдиметикона, сшитый полимер диметикон/фенилвинилдиметикона и сшитый полимер диметикон/винилдиметикона.

2. Композиция по п.1, в которой ингредиенты представлены в следующем соотношении, мас. %:

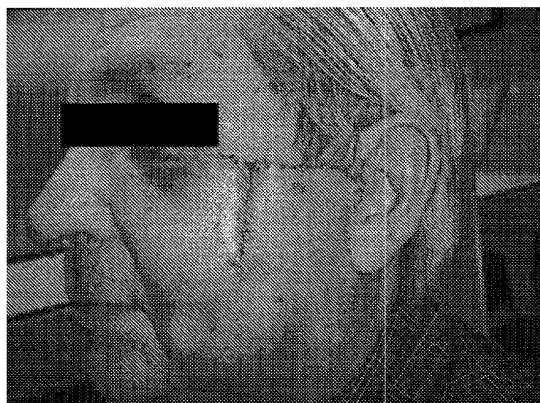
циклический силоксан	30 + 80
силиконовая окклюзионная жидкость	1 + 15
порошок силиконовой смолы	1 + 10
силиконовый окклюзионный гель	остальное.

3. Композиция по п.1, которая дополнительно включает сложный эфир аскорбиновой кислоты или его соль при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

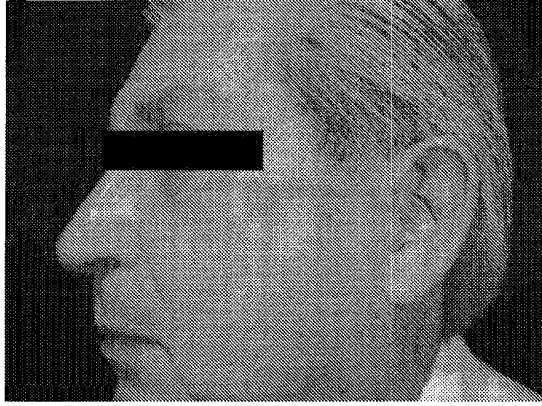
циклический силоксан	30 + 80
----------------------	---------

силиконовая окклюзионная жидкость	1 ÷ 15
порошок силиконовой смолы	1 ÷ 10
сложный эфир аскорбиновой кислоты или его соль	0,1 ÷ 2
силиконовый окклюзионный гель	остальное.

4. Композиция по п.2 или 3, в которой циклический силоксан составляет 45-65 мас.%.
5. Композиция по п.2 или 3, в которой циклический силоксан составляет 55-65 мас.%.
6. Композиция по п.2 или 3, в которой силиконовая окклюзионная жидкость составляет 2-15 мас.%.
7. Композиция по п.2 или 3, в которой силиконовая окклюзионная жидкость составляет 3-7 мас.%.
8. Композиция по п.2 или 3, в которой порошок силиконовой смолы составляет 1-5 мас.%.
9. Композиция по п.2 или 3, в которой силиконовый порошок составляет 2-3 мас.%.
10. Композиция по п.3, в которой сложный эфир аскорбиновой кислоты или его соль составляет 0,2-1 мас.%.
11. Композиция по п.3, в которой сложный эфир аскорбиновой кислоты или его соль составляет 0,3-0,7 мас.%.
12. Композиция по п.1, в которой вязкость полиалкилсилоксана составляет 100-350 мм²/с.
13. Композиция по п.1, в которой полиалкилсилоксан представляет собой полидиметилсилоксан с вязкостью 200 мм²/с.
14. Композиция по п.1, в которой силиконовый эластомер представляет собой сшитый силиконовый полимер, имеющий среднюю молекулярную массу от 100000 до 10000000.
15. Композиция по п.1, в которой сшитый силиконовый полимер представляет собой полисиликон-11.
16. Композиция по п.1, в которой силиконовое масло представляет собой фенилтриметикон.
17. Композиция по п.3, в которой сложный эфир аскорбиновой кислоты или его соль представляет собой сложный эфир, имеющий 8-24 атомов углерода.
18. Композиция по п.3, в которой сложный эфир аскорбиновой кислоты или его соль выбраны из группы, включающей аскорбиллаурат, аскорбилмирилат, аскорбилпальмитат, аскорбилзопальмитат, аскорбилстеарат, тетраизопальмитат аскорбиновой кислоты и аскорбилбегенат и их соли.
19. Применение композиции по п.1 в качестве лекарственного средства для лечения ран с уменьшенной степенью рубцевания.
20. Применение по п.19, в котором композиция дополнительно включает сложный эфир аскорбиновой кислоты или его соль.



Фиг. 1



Фиг. 2

