

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392718** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.11.29

(22) Дата подачи заявки
2022.03.31

(51) Int. Cl. *A61K 8/73* (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/22 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ТОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ У СУБЪЕКТА**

(31) 10 2021 108 264.1

(32) 2021.03.31

(33) DE

(86) PCT/EP2022/058660

(87) WO 2022/207843 2022.10.06

(88) 2022.12.15

(71) Заявитель:

**Г. ПОЛЬ-БОСКАМП ГМБХ УНД КО.
КГ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Боскамп Марианне, Гербер Андреас,
Циммек Томас (DE)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Объектом настоящего изобретения является композиция для топического применения у субъекта, содержащая пероксид водорода; по меньшей мере один полиол; по меньшей мере один полимер, причем по меньшей мере один полимер выбран из гиалуроната натрия, полиакриловой кислоты (карбомера), ксантана или их смеси; воду. Объектом настоящего изобретения является также композиция для применения в ротоглотке.

A1

202392718

202392718

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579328EA/022

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ТОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ У СУБЪЕКТА

Настоящее изобретение относится к композициям для топического применения у субъекта. Изобретение предпочтительно относится к композициям для топического применения в ротоглотке как, например, в качестве раствора для полоскания горла, так и в качестве жидкости для полоскания полости рта.

Предшествующий уровень техники

Заболевания кожи или слизистой оболочки, в частности в ротоглотке, могут инициироваться бактериями, вирусами или другими возбудителями.

Излечение заболеваний кожи или слизистой оболочки часто наступает в зависимости от кардинального события, например от применения антибиотиков или противовирусных средств. В зависимости от тяжести картины болезни лечение в общем случае осуществляют топическим и в случае необходимости дополнительным системным лечением. В то время как в более тяжелых случаях в порядке поддержки применяют системные антибиотики, то в более легких случаях при некоторых обстоятельствах часто применяют только антисептические препараты и противовоспалительные средства (например, противовоспалительные препараты, средства, обладающие противовоспалительным действием, антибиотики для местного применения и т.п.) для топического симптоматического лечения. Таким образом, лечение может осуществляться, например, применением промывочных растворов для ротоглотки, растворов для полоскания горла, спреев или таблеток для рассасывания.

Недостатками имеющихся в обращении препаратов, содержащих антисептические средства, в зависимости от активного вещества иногда являются сенсibiliзирующий и аллергенный потенциал, раздражающее действие, такое как жжение кожи или слизистых оболочек, а в случае растворов для применения в полости рта заметно горький или неприятный вкус (например, при применении препаратов, содержащих поливинилпирролидониод) или изменение окраски зубной эмали (например, при применении препаратов, содержащих хлоргексидиндиглюконат).

Принятым в медицинской практике средством, обладающим антисептическим и противовирусным действием, являются водные растворы, содержащие пероксид водорода в качестве активного агента. Недостатками имеющихся к настоящему времени в распоряжении препаратов, содержащих пероксид водорода, являются, в частности, ограниченная эффективность спустя короткое время пребывания на коже или слизистой оболочке, а также ограниченная стабильность водных растворов и композиций вследствие быстрого разложения.

Таким образом, в предшествующем уровне техники имеется потребность в действенных, хорошо переносимых и удобных в обращении композициях для топического применения на пациенте. При этом существует потребность в хорошо переносимых и удобных в обращении композициях, предназначенных для применения в ротоглотке.

Вследствие этого в основе настоящего изобретения лежит, например, задача разработки таких улучшенных композиций для топического применения, являющихся эффективными, хорошо переносимыми и/или удобными в обращении.

Задача настоящего изобретения решается благодаря объектам, раскрытым в формуле изобретения.

Раскрытие сущности изобретения

Объектом настоящего изобретения является композиция для топического применения на пациенте, содержащая:

- пероксид водорода;
- по меньшей мере один полиол;
- по меньшей мере один полимер, причем по меньшей мере один полимер выбирают из гиалуроната натрия, полиакриловой кислоты (карбомера), ксантана или их смеси;
- воду.

Под топическим применением следует понимать локальное применение композиции по месту ее действия. Место действия может означать кожу или слизистую оболочку. Например, место действия может означать ротоглотку, предпочтительно слизистые оболочки ротоглотки. При этом топическое применение может осуществляться посредством спрея, кисточки, тампона или введением посредством приемлемого сосуда, такого как флакон, посуда для питья (например, кружка или стакан) и т.п.

В случае пациента речь предпочтительно идет о млекопитающем, в частности о человеке.

Композиция по настоящему изобретению содержит при этом пероксид водорода (H_2O_2). Пероксид водорода предпочтительно получают разбавлением 30-35%-го водного раствора пероксида водорода водой.

Композиция по настоящему изобретению содержит также по меньшей мере один полиол. Под полиолом понимают органическое соединение по меньшей мере с двумя гидроксигруппами (-ОН-группами). Полиолы могут быть как циклическими, так и линейными.

Композиция по настоящему изобретению содержит также по меньшей мере один полимер, причем по меньшей мере один полимер выбирают из гиалуроната натрия, полиакриловой кислоты (карбомера), ксантана или их смеси.

Композиция по настоящему изобретению содержит также воду. В предпочтительных вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению представляет собой водную композицию.

В одном из вариантов осуществления композиция по настоящему изобретению содержит от 0,1 до 5,0 масс.% по меньшей мере одного полимера в расчете на общую массу композиции. В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит от 0,2 до 1,0 масс.% по меньшей мере одного полимера в расчете на общую массу композиции. Еще в одном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит от 0,4 до 0,8 масс.%, например 0,7 масс.%, по меньшей мере одного

полимера в расчете на общую массу композиции.

Полимер для композиции по настоящему изобретению выбирают из гиалуроната натрия, полиакриловой кислоты (карбомера), ксантана или их смеси.

Гиалуронат натрия представляет собой натриевую соль гиалуроновой кислоты, иначе гликозаминогликана.

Полиакриловая кислота, обозначаемая также как карбомер, представляет собой высокомолекулярный полимер акриловой кислоты, получаемый, как правило, синтетически. Предпочтительно применяют гомополимерный карбомер согласно фармакопее США (USPNF34). При этом речь идет о полимере акриловой кислоты с высокой молекулярной массой, сшитом аллиловыми простыми эфирами полиспиртов и содержащем карбоксильные группы (-COOH) в количестве от 56 до 68% в расчете на сухое вещество. Гомополимерный карбомер существует в вариантах А, В и С, имеющих разную вязкость. Предпочтительно применяют низковязкие типы А и В, более предпочтительно карбомеры типов "карбопол 971Р" и "карбопол 71G" (тип А согласно USPNF34).

Ксантан в данном описании равнозначным образом обозначается также как ксантановая камедь. Ксантановая камедь представляет собой полисахарид, встречающийся в природе. Ее, как правило, получают посредством бактерий вида *Xanthomonas* на сахаросодержащих субстратах и применяют в качестве пищевой добавки (Е415), а также в фармацевтике и косметике в качестве загущающего и гелеобразующего средства.

Полимер в композиции по настоящему изобретению может выполнять функцию гелеобразователя. Гелеобразователи представляют собой вещества, повышающие вязкость раствора. "Гелеобразователи", в частности также гелеобразователи для применения на пациенте, хорошо известны специалистам в данной области техники также как гели.

Полимер в варианте осуществления настоящего изобретения может представлять собой смесь гиалуроната натрия и ксантана. Масса полимера в расчете на общую массу композиции в этом варианте осуществления представляет собой общую массу смеси гиалуроната натрия и ксантана. Общая масса смеси гиалуроната натрия и ксантана в расчете на общую массу композиции может находиться в интервале от 0,2 до 1,0 масс.%, предпочтительно от 0,4 до 0,8 масс.% и более предпочтительно составлять 0,7% масс.

В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению полимер представляет собой ксантан.

Композиция по настоящему изобретению содержит также пероксид водорода. В одном из вариантов осуществления композиция содержит от 0,05 до 5 масс.% пероксида водорода в расчете на общую массу композиции. В другом варианте осуществления композиция содержит от 0,01 до 1 масс.% пероксида водорода в расчете на общую массу композиции. Еще в одном варианте осуществления композиция содержит от 0,1 до 0,5 масс.% пероксида водорода в расчете на общую массу композиции. Под массой пероксида водорода понимают массу H_2O_2 , а не массу раствора пероксида водорода.

В одном из вариантов осуществления композиция содержит от 0,1 до 20 масс.% по меньшей мере одного полиола в расчете на общую массу композиции. В другом варианте

осуществления композиция содержит от 0,1 до 10 масс.% по меньшей мере одного полиола в расчете на общую массу композиции. Еще в одном варианте осуществления композиция содержит от 1 до 6 масс.% по меньшей мере одного полиола в расчете на общую массу композиции. Еще в одном варианте осуществления композиция содержит от 2 до 4 масс.% по меньшей мере одного полиола в расчете на общую массу композиции.

По меньшей мере один полиол может представлять собой сахарный спирт. Сахарный спирт представляет собой углеродное соединение, которое при каждом атоме углерода содержит гидроксигруппу (-ОН-группу). Сахарный спирт может представлять собой сахарный спирт C₄-C₁₂. Предпочтительно речь может идти о линейном сахарном спирте.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один полиол выбирают из ксилита, маннита, сорбита, изомальтита или глицерина (пропан-1,2,3-триола). По меньшей мере один полиол может также представлять собой смесь полиолов, например смесь по меньшей мере двух соединений, таких как ксилит, маннит, сорбит, изомальтит и глицерин.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один полиол представляет собой ксилит.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один полиол представляет собой маннит.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один полиол представляет собой изомальтит.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один полиол представляет собой глицерин.

В предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению в качестве полимера содержит ксантан, а в качестве полиола содержит ксилит.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению в качестве полимера содержит ксантан, а в качестве полиола содержит маннит.

В предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению в качестве полимера содержит ксантан, а в качестве полиола содержит изомальтит.

Композиция по настоящему изобретению может также содержать по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предпочтительно представляет собой фармакологически и токсикологически приемлемое вещество. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предпочтительно обладает свойствами, которые положительно влияют на применение композиции по настоящему изобретению. Например, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может оказывать влияние на запах, вкус, технологичность или хранение композиции по настоящему изобретению. Возможные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества представляют собой наполнители, растворители, регуляторы влажности, эмульгаторы, буферные растворы,

солюбилизаторы, загущающие и связующие вещества, гелеобразователи, антиоксиданты, консерванты, подсластители, вкусовые вещества, средства для ухода и т.п.

Композиция по настоящему изобретению может также содержать декспантенол, по меньшей мере одно буферизирующее вещество и/или по меньшей мере один подсластитель. Декспантенол ((+)-(R)-2,4-дигидрокси-N-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутирамид) представляет собой провитамин и применяется, например, в качестве средства для ухода. В данном случае он оказался предпочтительно приемлемым при топическом лечении заболеваний кожи и слизистых оболочек в медицинских средствах для ухода за кожей и в косметических средствах.

Композиция по настоящему изобретению может содержать буферный раствор. Буферные растворы, в частности буферные растворы для применения на пациенте, хорошо известны специалистам в данной области техники. Они стабилизируют значение pH композиции. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно имеет значение pH меньше 7 и более предпочтительно в интервале 4,0-6,0. В данном случае предпочтительно применяют буферный раствор, который оказывает буферизирующее действие при заданных предпочтительных значениях pH. Конкретный предпочтительный буферный раствор представляет собой цитратно-фосфатный буферный раствор.

Композиция по настоящему изобретению в качестве другого компонента может содержать консервант. Консерванты, в частности консерванты для применения на пациенте, хорошо известны специалистам в данной области техники. В частности, могут применяться также консерванты, которые находят применение в области косметических средств. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению отличается тем, что консервант выбирают из группы, которую составляют бензойная кислота и ее соли, сорбиновая кислота и ее соли, 2-феноксэтанол, 2-фенилэтанол, пентиленгликоль, каприлилгликоль, этилгексилглицерин, а также смеси указанных ранее веществ. Консервант может быть выбран также из пентиленгликоля, каприлилгликоля и их смеси. Композиция по настоящему изобретению в качестве консерванта может содержать также пентиленгликоль и каприлилгликоль.

Особенно предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит 94% воды, 0,6% ксантановой камеди, 0,1% гиалуроната натрия, 3% ксилита, 0,6% дигидрата гидрофосфата натрия, 0,4% лимонной кислоты, 0,5% декспантенола, 0,02% сукралозы и 0,8% раствора пероксида водорода 30%-й концентрации.

Этот состав следует сопоставить с композицией по настоящему изобретению, которая содержит 94,54% воды, 0,6% ксантановой камеди, 0,1% гиалуроната натрия, 3% ксилита, 0,6% дигидрата гидрофосфата натрия, 0,4% лимонной кислоты, 0,5% декспантенола, 0,02% сукралозы и 0,24% пероксида водорода.

Композиция по настоящему изобретению может применяться в качестве косметического средства, в качестве медицинского препарата или в качестве лекарственного средства. Таким образом, настоящее изобретение относится также к косметическому средству, содержащему композицию по настоящему изобретению.

Изобретение относится также к медицинскому препарату, содержащему композицию по настоящему изобретению. При этом изобретение относится также к лекарственному средству, содержащему композицию по настоящему изобретению.

Косметическое средство может представлять собой средство, которое применяют с косметической целью и для ухода за телом. При этом требуется, в частности, обеспечить, улучшить или вызвать необходимое состояние. Примерами косметических средств являются средства для ухода за кожей, средства для ухода за слизистой оболочкой, препараты для создания гидролипидной пленки на коже или слизистой оболочке, средства для ухода за полостью рта и зубами, такие как жидкость для полоскания полости рта.

Медицинский препарат представляет собой препарат, который предпочтительно применяют с терапевтическими и диагностическими целями, причем эффект предпочтительно обеспечивается благодаря физическому или физико-химическому влиянию. При этом медицинский препарат должен применяться целенаправленно для лечения и ослабления заболеваний или их последствий у пациента.

Лекарственное средство или лекарственный препарат представляет собой препарат, который предпочтительно применяют с терапевтическими и диагностическими целями, причем эффект обеспечивается фармакологически, метаболически или иммунологически.

Объектом настоящего изобретения является также композиция по настоящему изобретению для топического применения в ротоглотке, в частности в ротоглотке такого пациента, как человек. При этом применение может осуществляться путем распыления, смазывания или полоскания.

Для полоскания жидкость набирают в рот и слегка наклоняют назад голову, так чтобы жидкость продвинулась ко входу в глотку. Затем выдыхают воздух, который пробулькивает через жидкость. Полоскание применяют, например, для очистки ротоглотки или для лечения воспалений или заболеваний горла или глотки.

Объектом настоящего изобретения является также композиция по настоящему изобретению для применения в качестве раствора для полоскания горла и/или в качестве жидкости для полоскания полости рта.

В одном из вариантов осуществления композицию по настоящему изобретению применяют в качестве раствора для полоскания горла. Композиция по настоящему изобретению может применяться также в качестве водного раствора для полоскания горла, предпочтительно в качестве водного вязкого раствора для полоскания горла. При этом речь может идти как о косметическом, так и о медицинском применении.

В другом варианте осуществления композицию по настоящему изобретению применяют в качестве раствора для полоскания полости рта. Композиция по настоящему изобретению может применяться также в качестве водной жидкости для полоскания полости рта, предпочтительно в качестве водной вязкой жидкости для полоскания полости рта. При этом речь может идти как о косметическом, так и о медицинском применении.

Объектом настоящего изобретения является также композиция по настоящему изобретению для применения при лечении воспалительных заболеваний в ротоглотке.

Воспалительные заболевания в ротоглотке часто проявляются в виде припухлостей и/или покраснений в соответствующей области, а также через боли в горле. Заболевания часто вызываются бактериальными или вирусными инфекциями. Заболевания ротоглотки представляют собой, например, стоматит, фарингит и боли в горле.

Композиция по настоящему изобретению, а также препарат, содержащий композицию по настоящему изобретению, такой как косметическое средство, медицинский препарат или лекарственное средство, могут применяться уже при появлении по меньшей мере одного симптома заболевания, в частности заболевания ротоглотки. Композиция по настоящему изобретению, а также препарат, содержащий композицию по настоящему изобретению, такой как косметическое средство, медицинский препарат или лекарственное средство, могут применяться также для профилактики, в частности, заболеваний ротоглотки.

Композицию по настоящему изобретению можно также применять при повреждениях в ротоглотке, таких как, например, повреждения, которые могут возникать при хирургических операциях.

Применение композиции может, например, принципиально осуществляться в один или несколько приемов ежедневно. Применение не ограничивается временем и, таким образом, принципиально может осуществляться в течение нескольких дней, недель или месяцев.

Вследствие тенденции к замедленной поставке и более длительного времени нахождения в логистической цепочке от изделий, реализуемых в аптеке, ожидается сохраняемость, как правило, по меньшей мере в течение 24 месяцев при комнатной температуре. Сохраняемость подтверждают преимущественно посредством ускоренной проверки при 40 °С, причем препарат, который остается стабильным в течение 6 месяцев при 40 °С, как правило, может храниться при комнатной температуре даже в течение двух лет.

Композиция по настоящему изобретению, а также препараты, содержащие композицию по настоящему изобретению, такие как косметические средства, медицинские препараты или лекарственные средства, более предпочтительно обладают повышенной вязкостью и предпочтительно стабильной повышенной вязкостью спустя заданный промежуток времени, например через два года. Повышенная вязкость в данном случае означает вязкость, равную по меньшей мере 40 мПа·с, предпочтительно по меньшей мере 65 мПа·с, более предпочтительно по меньшей мере 90 мПа·с и определенную при 20°С на ротационном вискозиметре с модулем "конус-пластина" при градиенте сдвига 100 с⁻¹.

Имеющиеся в обращении растворы для полоскания горла в общем случае обладают низкой вязкостью (см. табл. 1) и напоминают воду.

Таблица 1

Препарат	Композиция	Вязкость
Хлоргексамед,	0,1% хлоргексидин-бис- <i>D</i> -глюконата, этанол,	1,5 мПа·с

жидкость, 0,1%	глицерин, макроголглицерилгидроксистеарат, анетол, гвоздичное масло, левоментол, коричное масло, пунцовый 4R (E 124), очищенная вода	
Тантум верде, раствор	0,15% бензидамингидрохлорида, метил-4-гидроксибензоат, этанол, глицерин, гидрокарбонат натрия, полисорбат 20, сахарин, вода, отдушка курчавой мяты, левоментол, хинолиновый желтый, патентованный голубой V	1,6 мПа·с
Гексорал, 0,1%	0,1% гексетидина, вода, этанол, полисорбат 80, лимонная кислота, сахаринат натрия, левоментол, азорубин, эдетат натрия-кальция, гидроксид натрия, эвкалиптовое масло	1,3 мПа·с

Вязкость определяли при 20°C на ротационном вискозиметре с модулем "конус-пластина" при градиенте сдвига 100 с⁻¹.

Неожиданно оказалось, что полоскание горла вязкими растворами может быть также беспроблемным, хотя в первый момент непривычным. Таким образом, настоящее изобретение относится в общем случае также к применению вязких растворов для полоскания горла.

При этом повышенная вязкость может предоставлять преимущество при применении. Так, например, вследствие повышенной вязкости время пребывания по месту действия может быть более длительным по сравнению с маловязкими композициями. Благодаря этому может быть увеличено время действия действующих или лекарственных ингредиентов. По месту действия может также образовываться защитная пленка. Без необходимости привязки к этой теории причина видится в том, что вследствие вязкости раствора и сродства полимеров к слизистой оболочке при сплевывании удаляется меньшее количество раствора для полоскания горла.

В описании настоящего изобретения принято, что выражение "по меньшей мере один" может быть заменено, например, согласно одним конкретным вариантам осуществления выражением "один, два или три" или "от одного до трех", а также согласно другим конкретным вариантам осуществления выражением "один или два", а также согласно прочим конкретным вариантам осуществления также выражением "два", а также, в частности, выражением "один".

Применяемые в описании настоящего изобретения термины "применять", "применение", "использовать", "использование", "употреблять" или "употребление" следует рассматривать в качестве равнозначных.

В описании настоящего изобретения также предусмотрены варианты осуществления, которые соответствуют ранее описанным вариантам, но включают характеристику "около".

В описании настоящего изобретения также предусмотрены варианты осуществления, которые соответствуют ранее описанным вариантам, но не включают характеристику "по меньшей мере".

В описании настоящего изобретения также предусмотрены варианты осуществления, которые соответствуют ранее описанным вариантам, при этом в них термин "композиция" заменяет выражение "композиция для применения в способе профилактики и/или лечения заболеваний в ротоглотке".

В описании настоящего изобретения также предусмотрены варианты осуществления, которые соответствуют ранее описанным вариантам, при этом в них термин "медицинский препарат" заменяет выражение "медицинский препарат для применения в способе профилактики и/или лечения заболеваний в ротоглотке".

В описании настоящего изобретения определения понятий, употребленных в связи с конкретным аспектом настоящего изобретения, предпочтительно применимы также к любым другим аспектам настоящего изобретения.

В описании настоящего изобретения варианты осуществления и особенно предпочтительные варианты осуществления, указанные в связи с конкретным аспектом настоящего изобретения, применимы также к любым другим аспектам настоящего изобретения.

В частности, также предусмотрены варианты осуществления настоящего изобретения, вытекающие из любых комбинаций вариантов осуществления, указанных в описании настоящего изобретения. Это относится, в частности, также к вариантам осуществления и комбинациям приведенных ранее вариантов осуществления, содержащим отрицательные характеристики. Это относится, в частности, также к вариантам осуществления и комбинациям вариантов осуществления, вытекающим из примеров, приведенных в описании настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к любым комбинациям описанных вариантов осуществления. При этом настоящее изобретение относится также к любым комбинациям вариантов осуществления, описанных в качестве предпочтительных.

Примерные варианты осуществления изобретения

Описанные далее примеры осуществления не следует понимать как примеры, ограничивающие настоящее изобретение. Специалистам в данной области техники будет очевидным множество вариантов, которые можно составить из предложенной формулы изобретения.

Определение вязкости

Значения вязкости, указанные в приведенных далее примерах, определяли при 20°C на ротационном вискозиметре с модулем "конус-пластина" при градиенте сдвига 100 с⁻¹.

Описание получения (общие процедуры)

Для получения растворов вносили воду и другие ингредиенты согласно табл. 2 и растворяли при перемешивании.

Таблица 2

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Сравнительный пример 1
Ксантановая камедь	6,0 г	6,0 г	6,0 г	6,0 г	6,0	6,0 г
Ксилит	30,0 г	-	-	-	-	-
Маннит	-	30,0 г	-	-	-	-
Изомальтит	-	-	30,0 г	-	-	-
Глицерин	-	-	-	30,0 г	-	
Эритрит	-	-	-	-	30,0 г	-
Дигидрат гидрофосфата натрия	6,0 г					
Лимонная кислота	4,0 г					
Пероксид водорода, 30%	8,0 г					
Вода	946 г					

Изменение вязкости композиций, указанных в табл. 2, при хранении при 50 °С

Таблица 3

Длительность хранения, недели	0	2	4	6
Пример 1	104 мПа·с	100 мПа·с	99 мПа·с	94 мПа·с
Пример 2	103 мПа·с	101 мПа·с	99 мПа·с	94 мПа·с
Пример 3	104 мПа·с	101 мПа·с	98 мПа·с	92 мПа·с
Пример 4	107 мПа·с	104 мПа·с	101 мПа·с	99 мПа·с
Пример 5	108 мПа·с	101 мПа·с	100 мПа·с	100 мПа·с
Сравнительный пример 1	102 мПа·с	96 мПа·с	80 мПа·с	48 мПа·с

Изменение вязкости композиций, указанных в табл. 2, при хранении при 40 °С

Таблица 4

Длительность хранения, месяцы	0	2	4	6
Пример 1	104 мПа·с	101 мПа·с	98 мПа·с	89 мПа·с
Пример 2	103 мПа·с	102 мПа·с	98 мПа·с	88 мПа·с
Пример 3	104 мПа·с	101 мПа·с	98 мПа·с	83 мПа·с

Пример 4	107 мПа·с	104 мПа·с	101 мПа·с	97 мПа·с
Пример 5	108 мПа·с	н.о.	100 мПа·с	99 мПа·с
Сравнительный пример 1	102 мПа·с	92 мПа·с	63 мПа·с	16 мПа·с

н.о.: не определено

Разные гелеобразователи

Композиции

Таблица 5

Длительность хранения, недели	Пример 1	Сравнительный пример 2	Сравнительный пример 3	Сравнительный пример 4	Сравнительный пример 5
Ксантановая камедь	6,0 г	-	-	-	-
Карбоксиметилцеллюлоза, тип 30000	-	6,0 г	-	-	-
Карбоксиметилцеллюлоза, тип 2000	-	-	10,0 г	-	-
Гидроксиэтилцеллюлоза, тип НХ250	-	-	-	5,5 г	-
Карбомер	-	-	-	-	2,5 г
Ксилит	30,0 г	30,0 г	30,0 г	30,0 г	30,0 г
Дигидрат гидрофосфата натрия	6,0 г	6,0 г	6,0 г	6,0 г	1,0 г
Лимонная кислота	4,0 г	4,0 г	4,0 г	4,0 г	-
Пероксид водорода, 30%	8,0 г	8,0 г	8,0 г	8,0 г	8,0 г
Вода	946 г	946 г	942 г	946,5 г	958,5 г

Изменение вязкости композиций, указанных в табл. 5, при хранении при 50 °С

Таблица 6

Длительность хранения, недели	0	2	4
Пример 1	104 мПа·с	100 мПа·с	99 мПа·с
Сравнительный пример 2	52 мПа·с	2 мПа·с	1 мПа·с
Сравнительный пример 3	85 мПа·с	3 мПа·с	1 мПа·с
Сравнительный пример 4	105 мПа·с	4 мПа·с	1 мПа·с

Изменение вязкости композиций, указанных в табл. 5, при хранении при 40 °С

Таблица 7

Длительность хранения, месяцы	0	1	2	3
Пример 1	104 мПа·с	н.о.	101 мПа·с	100 мПа·с
Сравнительный пример 2	52 мПа·с	н.о.	1 мПа·с	н.о.
Сравнительный пример 3	85 мПа·с	н.о.	2 мПа·с	н.о.
Сравнительный пример 4	105 мПа·с	н.о.	3 мПа·с	н.о.
Сравнительный пример 5	96 мПа·с	3 мПа·с	н.о.	н.о.

н.о.: не определено

В примерах с 1 по 5 показано, что по настоящему изобретению только гелеобразователь ксантан обладает необходимой долговременной стабильностью по сравнению со сравнительными примерами.

Пример 6

Для приготовления раствора по настоящему изобретению в 955 г воды при перемешивании последовательно растворяют 5,5 г ксантановой камеди, 1,5 г гиалуроната натрия, 20 г ксилита, 6,0 г дигидрата гидрофосфата натрия, 4,0 г лимонной кислоты и 8,0 г 30%-го раствора пероксида водорода. Для хранения раствор разливают в ПЭТ-флаконы с пластмассовыми крышками вместимостью 150 мл.

Пример 7

Мужчина 54 лет, который пожаловался на боли в горле и ротоглотка которого была заметно покрасневшей, получил флакон с раствором для полоскания горла по примеру 6 с указанием по несколько раз в день полоскать горло после приема пищи и перед отходом ко сну порциями по 10 мл раствора по меньшей мере в течение 60 секунд. На следующий день он сообщил, что уже непосредственно после первого применения ощутил заметное ослабление симптомов. Покраснение ротоглотки уменьшилось. После второго дня лечения симптомы постепенно проходили. Кроме того он сообщил, что раствор для полоскания горла обладал приятным вкусом и не оказывал раздражающего действия, в частности, по сравнению с имеющимися в обращении растворами, которые он применял в предыдущих случаях появления боли в горле.

Пример 8. Долговременная стабильность композиций по настоящему изобретению

Для приготовления раствора по настоящему изобретению в 943 г воды при перемешивании последовательно растворяют 5,0 г ксантановой камеди, 1,0 г карбомера (карбопол 71G), 0,5 г гиалуроната натрия, 30 г ксилита, 7,0 г дигидрата гидрофосфата натрия, 5,0 г гидрата лимонной кислоты, 8,3 г 30%-го раствора пероксида водорода и 0,2 г сукралозы. Для хранения раствор разливают в ПЭТ-флаконы с пластмассовыми крышками вместимостью 150 мл.

Флаконы при 25°C и 40%-й относительной влажности воздуха хранили в вертикальном положении и регулярно исследовали на вязкость и содержание пероксида

водорода.

Таблица 8

Длительность хранения, месяцы	0	6	12	18
Вязкость	135 мПа·с	132 мПа·с	125 мПа·с	118 мПа·с
Пероксид водорода	0,25%	0,25%	0,24%	0,24%

Испытание показало, что растворы по настоящему изобретению являются стабильными при 25°C по меньшей мере в течение 18 месяцев.

Пример 9

Для приготовления раствора по настоящему изобретению в 940 г воды при перемешивании последовательно растворяют 6,0 кг ксантановой камеди, 1,0 кг гиалуроната натрия, 30 кг ксилита, 6,0 кг дигидрата гидрофосфата натрия, 4,0 кг лимонной кислоты, 5,0 кг декспантенола, 0,2 кг сукралозы и 8,0 кг 30%-го раствора пероксида водорода. Для хранения раствор разливают в ПЭТ-флаконы с пластмассовыми крышками вместимостью 200 мл.

Пример 10

50 пациентов с острым фарингитом были включены в неинвазивное исследование для оценки амбулаторной эффективности и безопасности раствора по примеру 9. 37 пациентов соответствовали всем критериям включения и не отвечали критериям исключения и поэтому были приняты во внимание для оценки. Пациентам было назначено применять раствор для полоскания горла три раза в день в течение четырех дней.

Амбулаторная эффективность

Степень тяжести всех симптомов, оцененных врачом-исследователем, во время лечения значительно уменьшилась. По сравнению с 1-м посещением степень тяжести после 4 дней лечения уменьшалась на 10-44% от исходных значений, причем степень улучшения по отдельным симптомам была разной. Боли в горле, покраснение и припухлость уменьшались на 80, 83 и 90% соответственно, в то время как ослабление кашля было явно менее выраженным (56%). В случае симптомов затруднения глотания, першения и сухости в горле улучшение достигало 74-66%. Все изменения между 1-м и 2-м посещениями были значимыми ($p > 0,001$). Пациентов опрашивали о лечении согласно заранее подготовленной методике, при этом число опрошенных составило 94,6%.

Ежедневно сообщаемые самооценки пациентов давали похожие результаты. Сравнение между оценками в 1-й и 4-й день давало уменьшение боли в горле до 71%. В отношении степени тяжести кашля улучшение составило 38%, в то время как улучшение в отношении затруднения глотания, першения и сухости в горле находилось в интервале от 51 до 57%. Улучшение в отношении першения и сухости в горле ощущалось первым, а на 2-й день было значительным, в то время как уменьшение тяжести трех остальных симптомов было значительным на 3-й день.

Пациенты сообщали, что после применения раствора по примеру 9 ослабление

недомогания наступало в среднем через 13 минут, а защитный гель в среднем ощущался в течение 63 минут. Симптомы возвращались в среднем через 3 часа.

Исследователь и пациенты соответственно в 84 и 70% всех случаев оценили эффективность лечения раствором по примеру 9 как хорошую или очень хорошую.

Удовлетворенность

65% пациентов были удовлетворены лечением до некоторой степени или полностью, в то время как только 16% были недовольны полностью или в какой-то мере. Лечение хорошо переносилось, так что как врач-исследователь, так и пациенты соответственно в 92 и 89% всех случаев оценили лечение как хорошее или очень хорошее. Только в одном-двух случаях оценки были плохими.

Вывод

Данное неинвазивное исследование было осуществлено для того, чтобы оценить амбулаторную эффективность, переносимость и безопасность лечения острого фарингита раствором по примеру 9. Результаты свидетельствуют о хорошей амбулаторной эффективности, так как все исследованные симптомы во время лечения значительно уменьшались. Кроме того, оценки, данные врачами и пациентами касательно удовлетворенности лечением, были в преобладающем числе положительными. Около 90% оценок касательно переносимости были хорошими или очень хорошими. Таким образом, лечение острого фарингита раствором по примеру 9 является эффективным, безопасным и хорошо переносимым.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для топического применения у субъекта, содержащая:
 - пероксид водорода;
 - по меньшей мере один полиол;
 - по меньшей мере один полимер, причем по меньшей мере один полимер выбран из гиалуроната натрия, полиакриловой кислоты (карбомера), ксантана или их смеси;
 - воду.
2. Композиция по п. 1, содержащая от 0,1 до 5,0 масс.% по меньшей мере одного полимера в расчете на общую массу композиции.
3. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где полимер представляет собой смесь гиалуроната натрия и ксантана.
4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где полимер представляет собой ксантан.
5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая от 0,05 до 5 масс.% пероксида водорода в расчете на общую массу композиции.
6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая от 0,1 до 20 масс.% по меньшей мере одного полиола в расчете на общую массу композиции.
7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, причем по меньшей мере один полиол выбран из ксилита, маннита, сорбита, изомальтита или глицерина.
8. Композиция по любому из предыдущих пунктов для топического применения в ротоглотке.
9. Композиция по любому из пп. 1-8 для применения в качестве раствора для полоскания горла и/или в качестве жидкости для полоскания полости рта.
10. Композиция по любому из пп. 1-8 для применения при лечении воспалительных заболеваний в ротоглотке.

По доверенности