



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2419087 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.05.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.01.23
(86)	Europeisk søknadsnr	10718707.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.04.12
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.02.22
(30)	Prioritet	2009.04.13, IN, MU09602009
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Sulur, Vanangamudi Subramaniam, No. 29, VGP Layout 4th Road Injambakkam, Chennai, Chennai 600 041TN, IN-India
(72)	Oppfinner	SRINIVASAN, Madhavan, SIDCO Garment ComplexIII FloorGuindyChennai 600 032, Tamil Nadu, IN-India CHULLIEL, Neelakandan Narayanan, SIDCO Garment ComplexIII FloorGuindyChennai 600 032, Tamil Nadu, IN-India SENTHILKUMAR, Kuppusamy, SIDCO Garment ComplexIII FloorGuindyChennai 600 032, Tamil Nadu, IN-India SULUR, Vanangamudi Subramaniam, No. 29, VGP Layout4th RoadInjambakkam, Chennai, Chennai 600 041, IN-India
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Medisinsk fusidinsyresalve fremstilt fra natriumfusidat og med en biopolymer, samt fremstilling derav
(56)	Anførte publikasjoner	ES-A1- 2 204 331 US-A1- 2008 194 532 US-A1- 2008 206 161 WO-A1-86/03966 WO-A2-2010/070589 SUCHKOVA G S ET AL: "SODIUM FUSIDATE INACTIVATION UNDER THE EFFECT OF OXYGEN AND MOISTURE" BIOSIS,, 1 January 1981 (1981-01-01), XP002583216

Beskrivelse

Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse angår primære og sekundære bakterielle hudinfeksjoner og skader inkludert brannså. Spesielt angår den en krem omfattende fusidinsyre og en biopolymer i form av kitosan og fremgangsmåte for fremstilling derav og anvendelse derav for behandling av disse infeksjonene og sårene. Videre har fusidinsyren i nevnte krem blitt fremstilt in situ med anvendelse av natriumfusidat som utgangs-Aktiv farmasøytisk ingrediens (API).

Bakgrunn for oppfinnelsen:

Mange behandlinger, både topikale og systemiske, er tilgjengelig for primær og sekundær hudinfeksjon forårsaket av sensitive Gram +ve organismer slik som Staphylococcus aureus, Streptococcus spp osv. I topikale og systemiske preparater for behandling av bakteriell infeksjon anvendes typisk minst én aktiv farmasøytisk ingrediens (API) i kombinasjon med en basekomponent. I kremformen omfatter API'er typisk et antibiotikum/antibakterielt middel slik som fusidinsyre og lignende.

I fusidinsyre kremene som for øyeblikket er tilgjengelige anvendes fusidinsyre i fint pulverform som API-kilde. Den lille partikkelstørrelsen øker dens hudkontakt ved å tilveiebringe et stort spesifikt overflateareal og penetrering, og gir en glatt fornemmelse ved påføring på huden. Imidlertid er en alvorlig svakhet med den lille størrelsen av fusidinsyrepartikler at den frembyr et enormt overflateareal for kontakt og reaksjon med molekylært oksygen under fremstilling, håndtering og bearbeiding av kremen. Dette gir alvorlige implikasjoner for dens kjemiske stabilitet og fører til hurtig reduksjon av potensen av API (fusidinsyre) i den endelige kremformuleringen. Nebrytning på grunn av oksidasjon er en viktig årsak til ustabilitet av for øyeblikket tilgjengelige fusidinsyre kremer. Tabell 1 viser at nedbrytningen i API-prøvene (fusidinsyre) eksponert for oksygen var i området mellom 7,7 % og 11 % for betingelser i området fra romtemperatur til 45 °C ved analyse ved tre måneders eksponeringstid ved ovennevnte betingelser.

Det er kjent at jo lengre eksponeringstid av fusidinsyre som rå API for oksygen, desto større er begrensningene med hensyn til stabilisering av fusidinsyre i en formulering. Imidlertid er det ingen publiserte data for stabiliteten av fusidinsyre over en tidsperiode.

Som et alternativ til fusidinsyre, er natriumfusidat kjent å ha blitt anvendt for fremstilling av dermatologiske medikamenter for topisk applisering. Imidlertid er disse i form av salve heller enn krem. Ulemper med salver i forhold til kremer er velkjent og det

er generelt foretrukket å anvende kremer heller enn salver for topisk applisering.

Flere aspekter av fusidinsyre som en API er kjent:

- Den er termolabil
- Den er tilgjengelig i kremformuleringer
- Den kan oppnås fra natriumfusidat ved å oppløse sistnevnte i en vannfase og tilsette syre til oppløsningen, hvorved fusidinsyre presipiterer. Imidlertid er fusidinsyrepresipitatet vanskelig å bearbeide til en kremform for det første på grunn av dens grove og ujevne partikkelstørrelse og for det andre omfatter gjenvinning av fusidinsyre fra en våt kake tørking og ytterligere håndtering som forringer fusidinsyren på grunn av eksponering for oksygen
- Stabiliteten av API'en i en fusidinsyre krem er upålitelig på grunn av den termolabile karakteren av fusidinsyre

Stabilisering av medikamenter inneholdende fusidinsyre mot oksidasjon omfatter å iaktta flere strenge forsiktighetsregler under fremstilling og lagring. Disse omfatter:

- erstatte oksygen i farmasøytiske beholdere med inerte gasser slik som nitrogen, karbondioksid, helium og lignende
- unngå kontakt mellom medikamentet og tungmetallioner som katalyserer oksydasjon,
- lagre API ved reduserte temperaturer gjennom hele holdbarhetstiden før bearbeiding

I praksis betyr dette strengere kontroller under fremstilling så vel som lagring av slik API (typisk lagre den ved 2 °C til 8 °C i lufttette beholdere gjennom hele deres holdbarhetstid).

Det er derfor behov for å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en fusidinsyre krem i hvilken fusidinsyre vil ha høyere stabilitet enn stabiliteten av fusidinsyren i konvensjonelle kremer, spesielt ved tidspunktet for fremstilling av kremen, og som vil opprettholde dens stabilitet på et akseptabelt nivå gjennom hele dens holdbarhetstid.

La oss så se på typene av hudlidelser og behandlingsmetodene som er tilgjengelig for dem. Hudlidelser kan i store trekk kategoriseres som slike som oppstår fra bakterielle former eller sopp. Antifungale eller antibakterielle preparater blir tradisjonelt applisert som lotions, kremer eller salver. Videre er det, i mange tilfeller, vanskelig å fastslå hvorvidt hudlidelsen skyldes et bakterielt agens eller en sopp.

En metode for behandling av hudlidelser er gjennom eliminering ved prøving og feiling. Antibakterielle eller antifungale preparater blir applisert i tur og orden og respons overvåket og behandling modifisert. En viktig ulempe med denne metoden er at behandlingen må appliseres mange ganger per dag under behandlingstiden. Dette er
5 svært upraktisk og heller ikke kostnadseffektivt for mesteparten av verdens befolkning, spesielt ikke i utviklingsland.

Det finnes mange behandlinger tilgjengelig for behandling av hudlidelser forårsaket av bakterier eller sopp. Slike preparater anvender typisk steroider, antibakterielle midler eller antifungale midler, (eller en fast dosekombinasjon av disse)
10 og fokuserer på disse farmasøytisk aktive bestanddelene. Sammensetningen av slike formuleringer er slik at den fremmer deres fysiske/kjemiske/bio-friggjøringsprofil.

Mange hudlidelser forårsaket av inflammasjon og bakterieangrep fører til kløe og etterfølgende oppkloring, som, blant andre årsaker, i sin tur kan føre til alvorlige og kompliserte sekundære infeksjoner. De konvensjonelle tilgjengelige behandlingene legger
15 ikke hovedfokus på hudtilheling eller hudforyngelse; vanligvis blir disse aspektene overlatt til å leges naturlig.

Ordet leging med hensyn til kompromitterte hudlidelser (kutt, sår, infeksjoner, inflammasjoner, skrubbsår, osv.) dreier seg ikke bare om forebygging, kontroll, fjerning av årsaken slik som bakterier eller sopp men også om å restituere huden tilbake til
20 tilstanden før infeksjonen.

Gjeldende metoder for behandling av hud kan i store trekk kategoriseres i to trinn, a. leging b. restituering av huden til tilstanden før sykdommen. Den delen som angår leging omfatter fjerning, i best mulig grad, av årsaken til lidelsen. Dette kan være fjerning av bakterier eller sopp som forårsaker infeksjonen gjennom egnet behandling
25 med antibakterielle eller antifungale midler eller reduksjon av inflammasjonen ved steroidbehandling. Mens denne behandlingen er i gang, er den pågående kompromitterte tilstanden av huden fortsatt mottakelig for sekundære infeksjoner som kan være av svært alvorlig karakter. Med hensyn til oppklort eller skadet hud, er det viktig at blodkoagulasjon finner sted raskt ettersom den reduserer sjansen for sekundære
30 infeksjoner. Fokus for slike behandlinger, som blir administrert gjennom kremer, lotions, salver er på virkningen av de aktive farmasøytiske ingrediensene. Krembaser eller salvebaser blir kun betraktet som bærere som skal bringe API'er til sykdomsstedet.

Imidlertid er aspektet med å restituere huden tilbake til den tilstanden den var i før lidelsen nesten fullstendig overlatt til naturen. Derfor er en viktig mangel med
35 eksisterende hudbehandlingsmetoder at de løper en risiko for sekundære infeksjoner på grunn av langsom blodkoagulasjon og sårtilhelingsprosess.

Videre, fra studiet av tidligere kjent teknikk flere manglende aspekter for eksisterende reseptpliktige hudprodukter anvendt for topisk behandling av

hudsykdommer. Dette er vist ved det faktum at krembasematriksen eller salvebasen har blitt oversett med hynsyn til eventuell potensiell terapeutisk nytte. Spesielt foreslås det ikke i tilgjengelig kjent teknikk at:

- Topikale hudformuleringer kan gi leging av hud eller regenerering utover aktiviteten av hoved-API'ene slik at det terapeutiske utbytte av hoved-API'er økes.
- Tilsetning av biologisk aktive polymerer (såkalte biopolymerer) er en kompleks prosess i hvilken stabiliteten av formuleringen kunne bli kompromittert dersom riktig biopolymer eller naturlig interagerende formulerings-hjelpestoffer eller prosessparametere ikke er vel gjennomtenkt og optimalisert for å øke og komplettere behandlingsutbyttet på "drug design"-stadiet i seg selv.
- Inkorporering av en funksjonell bio-aktiv hjelpestoffpolymer i kremmatriks mens den funksjonelle stabiliteten av API bibeholdes i et *enkeldoseformat* av dermatisk krem innebærer løsning av problemer spesifikke for den fysiske stabiliteten av kremmatriks.

En vurdering av noen av de eksisterende patentene illustrerer de ovennevnte punktene. Fusidinsyre har blitt anvendt i kremform. PCT-søknad WO 2009063493 beskriver en kombinasjonsbehandling av et topikalt antibiotikum og et topikalt steroid for behandling av inflammatoriske dermatoser assosiert med sekundære bakterieinfeksjoner. Spesielt angår den topikale farmasøytiske preparater omfattende en kombinasjon av fusidinsyre og kortikosteroid slik som mometasonfuroat anvendelig ved behandling av infisert eksem slik som sekundærinfisert dermatitt, inkludert sekundærinfisert kontaktdermatitt, psoriasis, allergisk kontaktdermatitt og atopisk dermatitt med sekundære bakterieinfeksjoner i huden. Spesielt hevder den å angå topikale farmasøytiske preparater omfattende en kombinasjon av fusidinsyre og kortikosteroid slik som mometasonfuroat anvendelig ved forebygging av infeksjon i tilfelle av dermatitt, spesielt for de som lider av atopisk dermatitt med risiko for å få sekundær bakteriell infeksjon.

Søknaden hevder å være oppfinnerisk med den påstand at den da eksisterende tidligere kjente teknikk var ute av stand til å beskrive preparatet omfattende en kombinasjon av fusidinsyre og kortikosteroider spesielt mometason eller Halobetasol. Oppfinnerene i WO 2009063493 fant tilsynelatende overraskende at antibiotisk virkning av fusidinsyre og den anti-inflammatoriske effekten av kortikosteroid, slik som mometason, begge spiller en viktig rolle ved reduksjon av *S. aureus* og forbedring av pasientens symptomer og tegn på inflammatoriske hudinfeksjoner. Oppfinnerne i WO 2009063493 fant også tilsynelatende overraskende at antibiotisk virkning av fusidinsyre og den anti-inflammatoriske effekten av et kortikosteroid slik som Halobetasol, spiller

begge viktige roller i forebygging av sekundære bakterieinfeksjoner hos pasienter med ikke infiserte dermatoser og ved behandling av infiserte steroid-responsive dermatoser slik som sekundært infiserte dermatoser inkludert sekundærinfisert kontaktdermatitt, allergisk kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, psoriasis og annen kortikosteroid responsiv dermatose (CRD) med sekundære bakterieinfeksjoner i huden.

Oppfinnelsen beskrevet i WO 2009063493 angår en kombinasjonsbehandling med et topikalt antibiotikum og et topikalt steroid for behandling av inflammatoriske dermatoser assosiert med sekundære bakterieinfeksjoner. Spesielt angår foreliggende oppfinnelse topikale farmasøytiske preparater omfattende en kombinasjon av fusidinsyre og kortikosteroid slik som mometasonfuroat anvendelig ved behandling av infiserte eksemmer slik som sekundærinfisert dermatitt, inkludert sekundærinfisert kontaktdermatitt, psoriasis, allergisk kontaktdermatitt og atopisk dermatitt med sekundære bakterielle hudinfeksjoner. Spesielt angår foreliggende oppfinnelse også topikale farmasøytiske preparater omfattende en kombinasjon av fusidinsyre og kortikosteroid slik som mometasonfuroat anvendelig ved forebygging av infeksjon i tilfeller av dermatitt, spesielt for pasienter som lider av atopisk dermatitt med risiko for å få sekundær bakteriell infeksjon

Det er innlysende fra ovennevnte eksempel og andre lignende kilder at den eksisterende teknikkens stand ikke lærer eller antyder:

- Anvendelse av krembasematriks som et funksjonelt element av kremen heller enn kun en bærer for hoved-API'ene
- Anvend en kjent biopolymer som et funksjonelt hjelpestoff sammen med det antibakterielle midlet natriumfusidat
- Tilveiebringe mye bedre legingseffekter ettersom mikrofilm-dannelse, blodkoagulasjon, understøtting av epidermal vekst, mikrobiell elektrostatisk immobilisering trer i kraft samtidig heller enn den ene etter den andre som ville være tilfelle ved konvensjonell behandling med enkeltmedikament
- Forbedre totale medisinske egenskaper av kremen, komplementere API'en anvendt i kremmatriksen

Det er derfor et behov for en enkeltdose API topikal behandling som vil bli gitt i en krembase, hvilken krembase tilveiebringer terapeutisk verdi som kompletterer den gitt av hoved API'ene og tjener formålet i tillegg til det å kun være en bærer eller leveringsmekanisme.

Formål og fordeler ifølge oppfinnelsen

Det er derfor ett formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en medisinsk krem som inneholder fusidinsyre som den aktive API men som har en høyere stabilitet av API en fusidinsyre fremstilt ved anvendelse av andre metoder, gjennom hele dens holdbarhetstid, ved anvendelse av en fungerende krembase som inneholder kitosan som vil tilveiebringe en effektiv behandling mot bakterielle infeksjoner og også bidra til å aktivt lege foryngelse av huden.

Et annet formål ifølge foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en medisinsk krem som er effektiv ved behandling av skader inkludert brannså.

Ytterligere formål ifølge foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe reseptpliktige medisinske formuleringer for topisk hudbehandling som:

- Kan gi heling av hud eller regenerering utover aktiviteten av natriumfusidat slik at det terapeutiske utbyttet av hoved-API økes.
- Inneholder biologisk aktive polymerer (de såkalte biopolymerer) uten å kompromittere stabiliteten av formuleringene kunne kompromitteres dersom ikke den riktige biopolymeren velges.
- Inkorporere en funksjonell bio-aktiv hjelpestoffpolymer i kremmatriks mens den bibeholder den funksjonelle stabiliteten av API i et enkeltdoseformat

Kort beskrivelse av Figurer:

Figur 1 - Ikke-homogen karakter av kremer inneholdende kitosan med ikke-kompatibelt hjelpestoff slik som carbomer

Figur 2 - Filmdannelse ved anvendelse av kitosan

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår et medisinsk preparat for behandling av bakterielle hudinfeksjoner og relaterte sår, og også andre hudskader inkludert slike som er forårsaket av brannså. Kremen fører også til hudforyngelse gjennom en epiteliseringsprosess. Kremen omfatter:

a) en biopolymer i form av kitosan

b) en Aktiv farmasøytisk ingrediens (API), i form av fusidinsyre som har blitt fremstilt in situ fra natriumfusidat,

c) en krembase inneholdende primære og sekundære emulgeringsmidler, voksaktige materialer, ko-løsningsmidler, syrer, konserveringsmidler, bufringsmidler, antioksidanter, chelateringsmidler og fuktighetsbevarere.

d) vann.

5 De aktive ingrediensene, det vil si kitosan, og fusidinsyre, er innarbeidet i krembase for anvendelse ved behandling av bakterielle hudinfeksjoner med allergi og kløe, og sår på human hud hvilken omfatter å bringe det ovenfor identifiserte preparatet i kontakt med human hud.

Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av den medisinske kremen inneholdende fusidinsyre som er dannet in situ fra natriumfusidat som
10 utgangsmateriale, hvori natriumfusidat blir omdannet til fusidinsyre i oksygenfritt miljø dannet ved anvendelse av inert gass, foretrukket nitrogen, og kitosan. Kremen fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse har større holdbarhet stabilitet og finere partikkelstørrelse av API enn konvensjonelle kremer inneholdende fusidinsyre.
15 Kremen fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder fusidinsyre som API som har blitt dannet in situ fra natriumfusidat, i en krembase omfattende et konserveringsmiddel, en syre, et ko-løsningsmiddel, et emulgeringsmiddel og et voksaktig materiale sammen med vann, foretrukket rensed vann. Kremen fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder eventuelt videre en
20 ingrediens valgt fra en gruppe bestående av, et buffermiddel, en antioksidant, et chelateringsmiddel, og en fuktighetsbevarer, eller hvilken som helst kombinasjon derav.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen:

Vi har tidligere diskutert de kjente aspektene for topikale preparater som har
25 fusidinsyre og natriumfusidat som API'er. Det er innlysende fra nåværende kunnskapsnivå at:

- Kremer inneholdende fusidinsyre som er fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangs-API er ikke tilgjengelig.
- Det finnes ingen publiserte data angående stabiliteten av natriumfusidat som API.
- 30 - Natriumfusidat anses ikke i seg selv å være mer stabil som en API enn fusidinsyre.
- Kremer inneholdende kitosan og fusidinsyre som har blitt dannet in situ fra natriumfusidat er ikke kommersielt tilgjengelig.

Til tross for dette har det overraskende blitt funnet at natriumfusidat som en API
35 er betydelig mer stabil enn fusidinsyre og at fusidinsyre forringes raskere enn

natriumfusidat.

Det finnes ingen publiserte data angående stabiliteten av natriumfusidat som API. Søkeren utførte forsøk med natriumfusidat for å evaluere dens stabilitet. Det kan ses fra tabell 2 at degraderingen av natriumfusidat over et temperaturområde fra romtemperatur til 45 °C varierte mellom 2,45 % og 6%.

Tabellene 1 og 2 viser også sammenligningen mellom stabiliteten av fusidinsyre og natriumfusidat som rå API'er. Studien ble utført ved anvendelse av en intern HPLC-metode utviklet av søkeren, som søkeren mener er en riktig stabilitetsindikerende metode i motsetning til titeringsmetoden foreslått i British Pharmacopoeia (BP). Dette er fordi BP-metoden ikke skiller mellom intakt API og den degraderte formen.

Stabilitetsanalyse av fusidinsyre:

Tabell 1: Resultater av analyse av 3 måneder gammel fusidinsyre (API), ved stabilitetsindikerende HPLC-metode og titeringsmetode

S.nr.	Betingelser	*Initiell (%)	Fusidinsyreanalyse (%)		Prosentandel nedgang (%)		Bemerkninger
			Titring	HPLC	Titring	HPLC	
1	RT (åpen)	100,6	99,21	92,93	1,39	7,67	API analysert etter 3 måneder
2	RT (lukket)		99,02	94,37	1,58	6,23	
3	45 °C (åpen)		98,52	89,52	2,08	11,08	
4	45 °C (lukket)		99,10	92,12	1,50	8,48	
Navn på prøven: FUSIDINSYRE BP							
Pakning : Åpen & lukket petriskål							

Stabilitetsanalyse av natriumfusidat:

Tabell 2: Resultater av analyse av 3 måneder gammel natriumfusidat (API), ved stabilitetsindikerende HPLC-metode og titeringsmetode

Navn av prøven: Natriumfusidat BP							
Pakning : Åpen & lukket petriskål							
S. nr.	Betingelser	*Initiell (%)	Natriumfusidat-analyse (%)		Prosentandel (%)		Bemerkninger
			Titring	HPLC	Titring	HPLC	API analysert etter 3 måneder
1	RT (åpen)	98,7	97,71	96,25	0,99	2,45	
2	RT (lukket)		98,85	97,67	-0,15	1,03	
3	45 °C (åpen)		97,07	92,65	1,63	6,05	
4	45 °C (lukket)		97,16	92,96	1,54	5,74	

I begge studiene angir *Initiell resultater av prøvene testet ved tidspunktet for mottakelse av API fra leverandøren.

Fra Tabellene 1 og 2 kan det observeres at:

- Med hensyn til fusidinsyre, er det omtrent 7,7 % tap på 3 måneder ved romtemperatur (åpen betingelse) og omtrent 11 % tap på 3 måneder ved 45 °C (åpen betingelse).
- Med hensyn til natriumfusidat, er det omtrent 2,5 % tap på 3 måneder ved romtemperatur (åpen betingelse) og omtrent 6 % tap på 3 måneder ved 45 °C (åpen betingelse).

Dataene viser følgelig at natriumfusidat som en API er mer stabil enn fusidinsyre.

Søkerne undersøkte muligheten for å fremstille en krem (heller enn en salve) inneholdende kitosan og natriumfusidat (heller enn fusidinsyre) som utgangsmateriale. Selv om natriumfusidat har blitt anvendt i dermatisk bruk, har det ikke vært mulig å fremstille kremer som anvender natriumfusidat. Dette skyldes den naturlige alkaliteten av natriumfusidat (pH 7,5 til 9), hvilket betyr at den ikke kan anvendes i en kremform derfor er alle produkter fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangsmateriale salver. En dermatisk krem som anvender natriumfusidat ville utnytte fordelene ved det faktum at natriumfusidat er mer stabil enn fusidinsyre og den ville også tilveiebringe en kremformulering som har mye bedre egenskaper ved applisering enn en salve. Den ville følgelig oppfylle et eksisterende behov for en krem som har bedre stabilitet enn for øyeblikket tilgjengelige kremer inneholdende fusidinsyre.

Søkeren fant derfor overraskende at for å oppnå høyere stabilitet av API i en dermatisk krem, kan natriumfusidat heller enn fusidinsyre anvendes som utgangs-API under fremstilling av kremen. Anvendelse av natriumfusidat som utgangsmateriale

fjerner ulempene forbundet med fremstilling og lagring av eksisterende fusidinsyrekremer.

Søkeren har også funnet at fusidinsyrekremen fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangs-API oppviser god kjemisk stabilitet, effekt, og mikrobiell følsomhet.

Søknaden beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av en krem inneholdende fusidinsyre (API) som har blitt fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangs-API, i hvilken fusidinsyre dannes in situ under totalt oksygenfritt miljø dannet ved anvendelse av inert gass, foretrukket nitrogen, ved langsom tilsetning av en syre, til en molekylær dispersjonsform (på grunn av tilstedeværelse av et ko-løsningsmiddel) på mellomproduktstadiet, og hvilken fusidinsyre regenereres som en svært fin dispersjon ved tilsetning til en endelig krembase, hvilket derved resulterer i en fint og homogent dispergert fusidinsyre i den endelige kremen. Alle disse operasjonene blir utført i et miljø fritt for atmosfærisk oksygen dannet ved anvendelse av inertgass, foretrukket nitrogen.

Kremen fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder fusidinsyre som API som har blitt dannet in situ fra natriumfusidat, i en krembase omfattende et buffermiddel, et konserveringsmiddel, en syre, et ko-løsningsmiddel, et emulgeringsmiddel og et voksaktig materiale sammen med vann, foretrukket rensset vann.

Natriumfusidatet som kan anvendes i fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse som utgangs-API er velkjent innenfor området som angår behandling av bakterielle primære og sekundære infeksjoner.

Den aktive forbindelsen natriumfusidat krever en basekomponent for anvendelse i det farmasøytiske preparatet som anvender forbindelsen, siden forbindelsen ikke i seg selv kan anbringes direkte på huden hos mennesker på grunn av dens grovhet.

Basekomponenten inneholder vanligvis en biopolymer, primære og sekundære emulgeringsmidler, voksaktige materialer, ko-løsningsmidler, syrer, konserveringsmidler, rensset vann og lignende.

Krembasen for kremen fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter eventuelt videre en ingrediens valgt fra en gruppe bestående av en antioksidant, et chelateringsmiddel, og en fuktighetsbevarer, eller hvilken som helst kombinasjon derav.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av en ny krem som har blitt fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangs-råmaterialet, og hvilken krem inneholder fusidinsyre med høyere terapeutisk effekt og med kjemisk stabilitet som er generelt bedre enn de kommersielt tilgjengelige kremene som inneholder fusidinsyre.

Fusidinsyre kremen fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse har blitt fremstilt i et totalt oksygenfritt miljø under spyling med inert gass og ved anvendelse av vakuum, hvor den inerte gassen foretrukket er nitrogen. Under disse betingelsene blir natriumfusidatet omdannet in situ til fusidinsyre. Kremen
 5 ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes ved behandling av bakterielle hudinfeksjoner.

Fra studie av teknikkens stand er flere manglende aspekter ved eksisterende formuleringer for topikal behandling innen området reseptpliktige medikamenter innlysende. Teknikkens stand lærer ikke eller antyder ikke at:

- Topikale hudformuleringer kan gi leging av hud eller regenerering utover
 10 aktiviteten av hoved-API'ene slik at det terapeutiske utbytte av hoved-API'ene økes.
- Tilsetning av biologisk aktive polymerer (såkalte biopolymerer) er en kompleks prosess i hvilken stabiliteten av formuleringen kunne bli kompromittert dersom ikke riktig biopolymer velges.
- 15 - Inkorporering av en funksjonell bio-aktiv hjelpestoffpolymer i kremmatriks mens den funksjonelle stabiliteten av API bibeholdes i et enkeltdoseformat av dermaseutisk krem innebærer løsning av problemer spesifikke for den fysiske stabiliteten av kremmatriks.

Eksempler på passende topikale antibakterielle midler, som kan anvendes
 20 omfatter, men er ikke begrenset til neomycinsulfat, natriumfusidat, kalsium-mupirosin, gentamicin, sølvsulfadiazin, Ciprofloxacin, framycetinsulfat, Quinidochlor, Povidon-Iodin, Sisomicin, Nitrofurazone og lignende.

Eksempler på egnet biopolymer som kan anvendes omfatter, men er ikke begrenset til, kitosan og lignende.

Kitosan

Kitosan er et linjært polysakkarid som består av tilfeldig fordelt β -(1-4)-bundet D-glukosamin (deacetyllert enhet) og N-acetyl-D-glukosamin (acetyllert enhet). Den er kjent å ha flere kommersielle anvendelser innen jordbruk og hagebruk, vannbehandling,
 30 kjemisk industri, farmasøytiske midler og biomedisin.

Dens kjente egenskaper omfatter å fremme blodkoagulasjon. Det er imidlertid kjent for fagfolk på området at kitosans oppførsel sammen med en farmasøytisk aktiv ingrediens slik som et antibakterielt eller antifungalt middel må behandles med varsomhet.

35 Den er kjent å ha filmdannende, mucoadhesive og viskositetsøkende egenskaper

og den har blitt anvendt som et bindemiddel og desintegrasjonsmiddel i tablettformuleringer.

Kitosan absorberer generelt fukt fra atmosfæren / omgivelsene og mengden absorbert avhenger av det initielle fuktinnholdet, temperaturen og relativ fuktighet i miljøet. Den anses som et ikke-toksisk og ikke-irriterende materiale. Den er biokompatibel med både frisk og infisert hud og har blitt vist å være biodegraderbar som den er oppnådd fra reker, blekksprut og krabber.

Kitosan fremmer på grunn av dens unike fysiske egenskaper sårheling og reparasjon av sår. Den er positivt ladet og oppløselig i sur til nøytral oppløsning. Kitosan er bioadhesiv og binder lett til negativt ladete overflater slik som mukosale membraner. Kitosan fremmer transport av polare medikamenter over epiteloverflater. Kitosans egenskaper tillater den å koagulere blod hurtig, og den har nylig blitt godkjent i USA for anvendelse i bandasjer og andre hemostatisk midler.

Kitosan er ikke-allergen, og har naturlige antibakterielle egenskaper, hvilket ytterligere understøtter dens anvendelse. Som et mikro-filmdannende biomateriale, bidrar kitosan til å redusere bredden av såret, kontrollerer oksygenpermeabiliteten ved setet, absorberer utsondring fra sår og blir nedbrutt av vevsenzymer som er svært nødvendig for raskere hastighet av heling. Den reduserer også kløe ved å gi beroligende effekt. Den fungerer også som et fuktighetsbevarende stoff. Den er også anvendelig ved behandling av almindelige mindre kutt og sår, brannså, arrdannelse, diabetessår og venøse sår. Kitosan anvendt i foreliggende oppfinnelse fås i forskjellige molekylvekter i området fra 1 kdal til 5000 kdal.

Kitosan er diskutert i US Pharmacopoeia-forum med hensyn til dets funksjonelle hjelpestoffkategori. Siden kitosan i bunn og grunn er en polymer, er den tilgjengelig i forskjellige kvaliteter avhengig av molekylvekten. De forskjellige kvalitetene av kitosan omfatter langkjedet kitosan, kitosan med medium kjede og kitosan med kort kjede. Kvalitetene lang, medium og kort kjede svarer direkte til molekylvekten av kitosanet.

Generelt har lankjedet kvalitet en molekylvekt i området 500,000-5,000,000 Da, medium kjede kvalitet har en molekylvekt i området 1,00,000-2,000,000 Da og kort kjede-kvalitet har en molekylvekt i området 50,000-1,000,000 Da.

Molekylvekten av kitosan spiller en viktig rolle i formuleringen. Kitosan med høyere molekylvekt gir en høyere viskositet til systemet og kitosan med lavere molekylvekt gir en lavere viskositet til systemet. Imidlertid ga kitosan med medium kjede kvalitet et optimalt viskositetsnivå til formuleringen. Siden doseringsformen er en krem, er passende viskositetsnivåer nødvendig for å oppnå en god smørbarhet over huden.

Oppfinnerne traff endelig beslutning om kitosan med medium kjede kvalitet for foreliggende oppfinnelse siden den ga de nødvendige reologiske egenskapene til kremen

uten å kompromittere den terapeutiske aktiviteten av de aktive stoffene, dvs natriumfusidat som utgangs aktivt stoff og kitosan. Konsentrasjonen av kitosan medium kjede kvalitet ble omhyggelig oppnådd basert på atskillige interne forsøk og prekliniske dyreforsøk for effekt.

5

Topikale antibakterielle midler

Topikale antibakterielle midler er ment å målrette hud for bakterielle infeksjoner forårsaket av *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, meticillinresistent *Staphylococcus Aureus* (MRSA) osv.

10 Antibakterielle midler virker ved å hemme syntese av cellevegg ved å forbindes med bakterielle ribosomer og forstyrre forbindelsen mellom mRNA og ribosom.

I en annen hypotese er det antatt at antibakterielle midler induserer ribosomer til å fremstille peptidkjeder med feil aminosyrer, hvilket til syvende og sist ødelegger bakteriecellen.

Natriumfusidat

Natriumfusidat tilhører gruppen av legemidler kjent som antibiotika. Den anvendes for behandling av bakterielle infeksjoner, slik som infeksjoner i ledd og ben ved å drepe eller stanse veksten av de ansvarlige bakteriene.

20 Molekylformelen for natriumfusidat er C₃₁H₄₇. Det kjemiske navnet er 3,11,16β-trihydroxy 29-nor-8, 9β, 13, 14β-dammara- 17(20) [10,21-cis], 24-dien-21 -oic syre 16-acetat, natriumsalt. Det er et hvitt, krystallinsk pulver oppløselig i én del vann ved 20 °C.

Farmakologi og virkemekanisme

25 Natriumfusidat hemmer bakteriell proteinsyntese ved å forstyrre aminosyretransport fra aminoacyl-sRNA til protein på ribosomene. Natriumfusidat kan være bakteriostatisk eller baktericid avhengig av inokulumstørrelsen.

Selv om deling av bakterieceller stanser nesten innen 2 minutter etter kontakt med antibiotika in vitro, fortsetter DNA og RNA-syntese i henholdsvis 45 minutter og 1 til 30 2 timer. Natriumfusidat er så og si inaktivt mot gram-negative bakterier. Forskjellen i aktivitet mot gram-negative og gram-positive organismer er antatt å skyldes forskjell i permeabiliteten av celleveggen.

Pattedyrceller er mye mindre følsomme for inhibering av proteinsyntese ved natriumfusidat enn sensitive bakterieceller. Disse forskjellene er antatt primært å skyldes 35 en forskjell i permeabiliteten av celleveggen.

Indikasjoner: Natriumfusidat er indisert for behandling av primære og

sekundære hudinfeksjoner forårsaket av sensitive stammer av *S. aureus*, *Streptococcus*-arter og *C. minutissimum*. Primære hudinfeksjoner som kan forventes å respondere på behandling med natriumfusidat topikalt omfatter: brennkopper ("impetigo contagiosa"), erythrasma og sekundære hudinfeksjoner slik som infiserte sår og infiserte brannskader.

De fleste topikale produkter er formulert som enten kremer eller salver. En krem er et topisk preparat anvendt for applisering på huden. Kremer er halvaste emulsjoner som er blandinger av olje og vann i hvilken API'er (Aktive farmasøytiske ingredienser) er inkorporert. De er delt inn i to typer: olje-i-vann (O/W)-kremer som består av små dråper av olje dispergert i en kontinuerlig vannfase, og vann-i-olje (W/O)-kremer som består av små dråper av vann dispergert i en kontinuerlig oljefase. Olje-i-vann-kremer er brukervennlige og følgelig kosmetisk akseptable da de er mindre fettete og lettere vaskes med vann. En salve er et viskøst halvfast preparat inneholdende API'er, som anvendes topikalt på mange forskjellige kroppsoverflater. Konstituenten for en salve er kjent som salvebase. Valg av base avhenger av den kliniske indikasjonen for salven, og de ulike typene av salvebaser vanligvis anvendt er:

- Hydrokarbonbaser, f.eks. hard parafin, myk parafin
- Absorpsjonsbaser, f.eks. ullfett, bivoks

Begge de ovennevnte baser er oljeaktige og fettete av karakter og dette fører til de uønskede effektene som vanskelighet ved applisering og fjerning fra huden. I tillegg fører også dette til farging av klærne. De fleste topikale produkter er tilgjengelig som kremformulering på grunn av dens kosmetiske appell.

Den sure pH-skala er fra 1 til 7, og den basiske skala av pH er fra 7 til 14. pH-verdien av menneskets hud er et sted mellom 4,5 og 6. pH av huden til nyfødte babyer er nærmere nøytral (pH 7), men den blir raskt sur. Naturen har utformet dette trolig for å beskytte små barns hud, siden surt miljø dreper bakterier. Når mennesker blir eldre blir huden mer og mer nøytral, og vil ikke drepe så mange bakterier som tidligere. Dette er årsaken til at huden blir svak og begynner å få problemer. pH-verdien går over 6 når en person faktisk har et hudproblem eller en hudlidelse. Dette viser at det er nødvendig å velge topikale produkter som har en pH-verdi nær den av huden hos en ung voksen.

En liten forskyvning mot alkalisk pH ville gi et bedre miljø for oppblomstring av mikroorganismer. De fleste topikale produkter er tilgjengelige som kremer. Aktive forbindelser i kremformuleringer er tilgjengelig i ionisert tilstand, mens med hensyn til salver er disse tilstede i ikke-ionisert tilstand. Generelt er kremformuleringer førstevalget til de som formulerer, ved design og utvikling av topikale doseringsformer, ettersom kremformuleringene er kosmetisk smakfulle, og i tillegg ettersom den aktive forbindelsen

er tilgjengelig i ionisert tilstand, og medikamentet kan trenge gjennom hudlaget raskt hvilket gjør formuleringen fullstendig pasientvennlig.

pH av kitosankremen med antibakterielt middel natriumfusidat ifølge foreliggende oppfinnelse er fra omtrent 3 til 6. Derimot er salver som er kommersielt tilgjengelige fettete og kosmetisk lite smakfulle. Videre er penetrering av huden langsom, ettersom den aktive forbindelsen i en salve er i ikke-ionisert form.

Det er nødvendig at det aktive medikamentet penetrerer huden for optimal bio-dermal effekt. Partikkelstørrelsen av det aktive medikamentet spiller en viktig rolle her. Det er nødvendig at det aktive medikamentet er tilgjengelig i kolloidal eller molekylær dispergert tilstand for at produktet skal være i høyst effektiv form. Dette må også oppnås i det sikre pH-kompatible miljøet til huden (4,0 til 6,0). For å oppnå alle disse er det vesentlig å velge riktige konstituenten eller ko-løsningsmidler for oppløsning eller dispergering av medikamentet. Produktet ifølge foreliggende oppfinnelse er høyst effektivt på grunn av den uttalte antibakterielle og sårtilhelende aktiviteten av de aktive ingrediensene, som er tilgjengelig i ultra mikro-størrelse, kolloidal form, som øker penetrering gjennom huden.

Rasjonale for kombinasjon av fusidinsyre fremstilt fra natriumfusidat og kitosan:

Mange topikale behandlinger blir for øyeblikket anvendt for behandling av bakterielle infeksjoner. Imidlertid er det ingen effektiv enkeltdosebehandling for beskyttelse av huden, kontroll av overfladisk blødning, sår og brannskader. For å oppfylle dette behovet og for å gi overkommelig og sikker behandling til den spredte delen av befolkningen på tvers av alle land, forelegges en behandling med unik kombinasjon av kitosan, en biopolymer med hudforyngende egenskaper, og natriumfusidat som en ny krem.

Topisk natriumfusidat har inngående effekt ved primære og sekundære bakterielle hudinfeksjoner med varierende etiologi på grunn av dets antibakterielle egenskaper. En ulempe med monoterapi med hvilket som helst topikalt antibakterielt middel har vært den relativt langsomme oppstarten av effekten.

Ved å anvende natriumfusidat og kitosan i en formulering, blir egenskapene til både antibakterielt middel og kitosan optimalisert. Ettersom kitosan er filmdannende, biokompatibelt, ikke-allergent materiale bidrar den til å beskytte huden ved å fungere som en barriere. Den kontrollerer videre den overflatiske blødningen forårsaket av kløing og stanser også mobiliteten av patogener på grunn av sin kationiske ladning.

Egenskapene til natriumfusidat og kitosans regenerative aspekter er godt utnyttet i foreliggende oppfinnelse og maksimal terapeutisk nytte videreføres til pasienten for derved å bidra til raskere leging. Dette sikrer at pasienten vil ha nytta av behandling av hudskader, brannskader med bakterielle infeksjoner.

Inkludering av kitosan i formuleringen tar hånd om mange egenskaper, som anses å være svært vesentlige ved behandling av hudsykdommer. Kombinasjonen av kitosan og natriumfusidat er unik og ny siden dette ikke er kommersielt tilgjengelig noen steder i verden.

Konseptet for kombinasjonen begrunnes ved å ta i betraktning de fysiske, kjemiske og terapeutiske egenskapene av kitosan anvendt i kombinasjon med fusidinsyre fremstilt in situ fra natriumfusidat.

Andre oppfinneriske aspekter av foreliggende oppfinnelse:

Et annet oppfinnerisk aspekt ifølge foreliggende oppfinnelse er at tilsetning av et funksjonelt hjelpestoff i krembasen ikke er en endefram prosess med kun tilsetning. Oppfinneren har funnet at kompatibiliteten av det funksjonelle hjelpestoffet slik som kitosan med andre midler i kremen er av kritisk betydning. Dette kommer av at inkompatibilitet ville kompromittere stabiliteten av det endelige produktet. Som eksempler har oppfinnerne funnet at velkjente hjelpestoffer slik som xantangummi og carbomer som på ulike måter har blitt brukt som stabiliseringsmidler, ikke kan anvendes i kombinasjon med funksjonelle biopolymerer slik som kitosan.

Hjelpestoffer for topikale doseringsformer omfatter polymerer, surfaktanter, voksaktige materialer og emulgeringsmidler osv. Polymerer blir anvendt som geleringsmidler, suspenderingsmidler, viskositetsfremmende middel, frigjøringsmodifiserer, fortynningsmidler, osv. Surfaktanter blir anvendt som fuktemidler, emulgeringsmidler, solubiliseringssmidler frigjøringsfremmende midler, osv.

Generelt kan polymerer og surfaktanter ha, eller ikke ha, ionisk ladning. De kan være anioniske eller kationiske av natur. Dersom anioniske hjelpestoffer er omfattet i formuleringen interagerer de med kationiske hjelpestoffer i formuleringen og frembringer produkter som ikke er homogene, ikke estetisk tiltalende og gir opphav til uønskede biprodukter, mulige allergener, forurensninger, toksiske substanser osv, på grunn av uforenlighet.

Siden doseringen er for behandling av syke pasienter, kan ikke disse uforenlighetene i produktene aksepteres og disse gir mer komplikasjoner til pasientene.

Oppfinnerne screenet nøye hjelpestoffene som inkluderte polymerene og surfaktantene for utvikling av en formulering. En grundig studie ble utført etter screening av listen over de best egnede kandidat-hjelpestoffene. De mulige interaksjonene mellom

hjelpestoffene ble gitt mye fokus og detaljerte forsøk ble utført.

For å gi noen eksempler på anionisk-kationisk interaksjonen i krem doseringsformen fremstilte oppfinnerne noen formuleringer med natriumfusidat (se tabellene 3 - 7) inneholdende xantangummi & kitosan, akrylsyrepolymer & kitosan, natriumlaurylsulfat & kitosan, dokusatnatrium & kitosan og gummi arabicum & kitosan. Resultatene indikerte tydelig forekomst av interaksjoner som var svært synlige og ble sett som klumper i hele systemet. Sluttproduktet var heller ikke estetisk tiltalende uten homogenitet. Vedlagte Figur 1 forklarer tydelig interaksjonen mellom kitosan og uegnede anioniske hjelpestoffer. Basert på observasjonene og gjennom kunnskap om hjelpestoffene, kom oppfinnerne til en robust formel uten noen mulige interaksjoner.

Tabell 3: Fusidinsyrekrem omfattende kitosan og xantangummi

S.nr.	Ingredienser	% vekt/vekt
1	Natriumfusidat (ekvivalent til å fremstille fusidinsyre 2%)	2,08
2	Kitosan	0,25
3	Melkesyre	0,1
4	Xantangummi	1,0
5	Cetostearylalkohol	12,5
6	Hvit myk parafin	12,5
7	Polysorbat 80	2
8	Propylenglykol	25
9	Benzosyre	0,2
10	Butylert hydroksytoluen	0,01
11	Dinatrium-edetat	0,1
12	1 M salpetersyreløsning	4
13	Dinatriumhydrogenortofosfat	0,5
14	Renset vann	40

Tabell 4: Fusidinsyre krem omfattende kitosan og akrylsyrepolymer

S.nr.	Ingredienser	% vekt/vekt
-------	--------------	-------------

1	Natriumfusidat (ekvivalent til å fremstille fusidinsyre 2%)	2,08
2	Kitosan	0,25
3	Melkesyre	0,1
4	Akrylsyrepolymer	1,0
5	Cetostearylalkohol	12,5
6	Hvit myk parafin	12,5
7	Polysorbat 80	2
8	Propylenglykol	25
9	Benzosyre	0,2
10	Butylert hydroksytoluen	0,01
11	Dinatrium-edetat	0,1
12	1 M salpetersyreløsning	4
13	Dinatriumhydrogenortofosfat	0,5
14	Renset vann	40

Tabell 5:Fusidinsyre krem omfattene kitosan & natriumlaurylsulfat

S.nr.	Ingredienser	% vekt/vekt
1	Natriumfusidat (ekvivalent til å fremstille fusidinsyre 2%)	2,08
2	Kitosan	0,25
3	Melkesyre	0,1
4	natriumlaurylsulfat	1,0
5	Cetostearylalkohol	12,5
6	Hvit myk parafin	12,5
7	Polysorbat 80	2
8	Propylenglykol	25
9	Benzosyre	0,2
10	Butylert hydroksytoluen	0,01

11	Dinatrium-edetat	0,1
12	1 M salpetersyreløsning	4
13	Dinatriumhydrogenortofosfat	0,5
14	Renset vann	40

Tabell 6: Fusidinsyre krem omfattende kitosan og dokusatnatrium

S.nr.	Ingredienser	% vekt/vekt
1	Natriumfusidat (ekvivalent til å fremstille fusidinsyre 2%)	2,08
2	Kitosan	0,25
3	Melkesyre	0,1
4	Dokusatnatrium	1,0
5	Cetostearylalkohol	12,5
6	Hvit myk parafin	12,5
7	Polysorbat 80	2
8	Propylenglykol	25
9	Benzosyre	0,2
10	Butylert hydroksytoluen	0,01
11	Dinatrium-edetat	0,1
12	1 M salpetersyreløsning	4
13	Dinatriumhydrogenortofosfat	0,5
14	Renset vann	40

5

Tabell 7: Fusidinsyre krem omfattende kitosan og gummi arabicum

S.nr.	Ingredienser	% vekt/vekt
1	Natriumfusidat (ekvivalent til å fremstille fusidinsyre 2%)	2,08
2	Kitosan	0,25

3	Melkesyre	0,1
4	Gummi arabicum	1,0
5	Cetostearylalkohol	12,5
6	Hvit myk parafin	12,5
7	Polysorbat 80	2
8	Propylenglykol	25
9	Benzosyre	0,2
10	Butylert hydroksytoluen	0,01
11	Dinatrium-edetat	0,1
12	1 M salpetersyreløsning	4
13	Dinatriumhydrogenortofosfat	0,5
14	Renset vann	40

Ovennevnte produkter (tabellene 3 til 7) er eksempler på produkter som ikke danner homogene kremer, men gir ikke-homogene kremer av typen illustrert i figur 1. Likevel er proporsjonene angitt i disse eksemplene slike som fagfolk på området kan anvende basert på kunnskap som for øyeblikket er tilgjengelig. Kun etter grundig og omfattende prøving og feiling ville det være mulig å komme til riktige typer og proporsjoner av hjelpestoffer.

Som vi også har diskutert tidligere gir fusidinsyre, i en behandling, lindring mot bakterielle infeksjoner. Imidlertid er aspekter slik som hudbeskyttelse, blødning på stedet, mobilitet av patogener fra ett sted til et annet, osv så langt ikke tatt i ved en enkeltdosebehandling som omfatter fusidinsyre fremstilt in situ fra natriumfusidat.

Foreliggende oppfinnelse med dens enkeltdose-applisering tetter dette hullet ved inkorporering av kitosan og utnytter den nødvendige fordelene med beskyttelse av huden (gjennom filmdannende egenskap), stopper blødning (gjennom blodkoagulasjonsegenskap) og immobilisering av patogene mikrober (på grunn av dens kationiske elektrostatiske egenskap).

Tilleg av terapeutisk verdi ved inkorporering av et funksjonelt hjelpestoff i form av et kitosan som er en biopolymer i kremmatrisen er en integrert undergruppe av følgende funksjonelle egenskaper av biopolymeren:

- formulering av en mikrofilm på hudoverflaten -
- fremmet blodkoagulasjon sammenlignet med kremer som ikke inneholder

filmdannende biopolymerer

- elektrostatisk immobilisering av overflatemikrober på grunn av kationisk ladning av biopolymeren
- betydelig økning av hud-epitelisering eller regenerering som er en viktig hjelp ved hudskade forårsaket av alvorlige infeksjoner så vel som sår og brannskader

Den oppfinneriske innsatsen involvert i utvikling av plattformteknologien omfattet ved inkorporering av en funksjonell biopolymer i reseptpliktige hudprodukter er:

- i identifisering av den komplementære terapeutiske verdien som slik inkorporering gir
- i identifisering av spørsmål relatert til fysio-kjemisk stabilitet av produktet som er et resultat av inkorporeringen av biopolymeren
- ved å tilveiebringe et enkeltdoseformat hvor den bakterielle infeksjonen har blitt identifisert

Viktigheten av en enkeltdosebehandling, spesielt i underutviklede land kan ikke overfortolkes. I fravær av tilgang til vanlig lege i de fleste deler av Sør-Asia eller Afrika, eller en hudspesialist, øker en enkeltdoseformulering dramatisk sjansene for å fjerne årsaken til hudlidelsen mens den også muliggjør regenerering av huden.

Ved dermatologiske lidelser, tar ikke behandlinger som for øyeblikket er tilgjengelig tak i problemer som beskyttelse av huden, stansing av blødning osv. Den unike nyskapende formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse tar hånd om hudlidelser ved å behandle dem sammen med kontroll av overfladisk blødning på stedet. Det er velkjent at dersom den overfladiske blødningen ikke behandles, vil den føre til sekundære mikrobielle infeksjoner. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fordelaktig en løsning til dette udekkete behovet.

Videre, med stadig økende trykk på systemer for medisinsk hjelp og den medfølgende knappheten/ de høye kostnadene av disse, er det et oppstått behov over hele verden for å ta tak i følgende problemer i slike tilfeller -

- Pasienter venter for lenge på behandling
- Oppholder seg unødvendig lenge når de kommer på sykehus
- Må komme tilbake oftere enn de behøver

Reduksjon av lengden av opphold er et viktig underliggende problem som må takles i de fleste tilfeller. Foreliggende oppfinnelse reduserer betydelig, med sin

enkelddosebehandling, den totale behandlingstiden for en alvorlig hudlidelse.

Detaljer for den medisinske kremen ifølge foreliggende oppfinnelse og fremgangsmåtene for fremstilling derav:

Disse er gitt i form av forskjellige utførelsesformer som beskriver produktet ifølge foreliggende oppfinnelse og fremgangsmåtene for fremstilling derav.

Foretrukket utførelsesform nr. 1: En medisinsk krem for topikal behandling av bakterielle hudinfeksjoner, og for relatert sårtilheling, hvori nevnte krem omfatter et antibakterielt middel, natriumfusidat, og en biopolymer gitt i en krembase, hvor nevnte krembase omfatter minst én av hver av et konserveringsmiddel, et primært og et sekundært emulgeringsmiddel, et voksaktig materiale, et ko-løsningsmiddel, en syre, og vann, foretrukket rensset vann.

Utførelsesform nr. 1 : En medisinsk krem som beskrevet i foretrukket utførelsesform nr 1, hvori nevnte krem videre omfatter hvilken som helst av en gruppe omfattende et buffermiddel, en antioksidant, et chelateringsmiddel, en fuktighetsbevarer, eller hvilken som helst kombinasjon derav.

Utførelsesform nr. 2: En ny dermaseutisk krem som beskrevet i foretrukket utførelsesform nr 1 og utførelsesform nr. 1, hvori

- nevnte fusidinsyre er tilstede i en mengde fra omtrent 0,1% (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt), og mer foretrukket omtrent 2,00 % (vekt/vekt), og i hvilken mengden av nevnte natriumfusidat anvendt for dannelse in situ av nevnte fusidinsyre er i området på mellom omtrent 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og
- nevnte biopolymer er i form av kitosan, tilsatt i en mengde på mellom omtrent 0,01% og omtrent 1 vekt-%, foretrukket fra omtrent 0,01 % vekt/vekt til omtrent 0,5 % vekt/vekt og mest foretrukket omtrent 0,25 % vekt/vekt,
- nevnte primære og sekundære emulgeringsmidler er valgt fra en gruppe omfattende cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, Polysorbat-80, Span-80 og lignende og tilsatt i en mengde fra omtrent 1 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt); nevnte voksaktige materialer er valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 30 % (vekt/vekt); nevnte ko-løsningsmiddel er valgt fra en gruppe omfattende propylenglykol, heksylenglykol, Polyetylenglykol-400, Isopropylmyristat og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt); nevnte syre er valgt fra en gruppe omfattende HCl, H₂SO₄,

HNO₃, melkesyre og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt); nevnte konserveringsmiddel er valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, Klorokresol, kaliumsorbat, benzosyre og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt); nevnte vann blir tilsatt i en mengde i området 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 45 % (vekt/vekt), foretrukket rensset vann.

Utførelsesform nr.3 : En ny medisinsk krem som beskrevet i foretrukket utførelsesform nr 1 og utførelsesform 2 ytterligere omfattende et buffermiddel som er valgt fra en gruppe omfattende dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 4: En ny medisinsk krem som beskrevet i foretrukket utførelsesform nr 1 og utførelsesformene 2 og 3 videre omfattende en antioksidant som er valgt fra en gruppe omfattende butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 5: En ny medisinsk krem som beskrevet i foretrukket Utførelsesform nr 1 og utførelsesformene nr. 2 til 4 ytterligere omfattende et chelateringsmiddel som er valgt fra en gruppe omfattende dinatrium EDTA og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 0,05 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 6: En ny medisinsk krem som beskrevet i foretrukket Utførelsesform nr 1, og utførelsesformene nr. 2 til 5 ytterligere omfattende en fuktighetsbevarer som er valgt fra en gruppe omfattende glyserin, sorbitol, propylenglykol og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt).

Foretrukket utførelsesform 2: Den foretrukne utførelsesformen ifølge oppfinnelsen beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av en dermaseutisk krem inneholdende fusidinsyre, hvori nevnte fremgangsmåte omfatter trinnet med anvendelse av natriumfusidat som utgangs-API og omdanne den in situ til fusidinsyre under oksygenfritt miljø i en krembase.

Utførelsesform nr. 7: I en utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse er fremgangsmåte for fremstilling av preparatet beskrevet, hvori trinnet med å omdanne natriumfusidat in situ til fusidinsyre ifølge foretrukket Utførelsesform nr. 2 omfatter trinnene:

- a. varme opp rensset vann i området fra 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 45 % (vekt/vekt) i en vannfasebeholder til 70 °C til 80 °C,
- b. tilsette til nevnte vannfasebeholder et konserveringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, klorkresol, kaliumsorbat, benzosyre og lignende, enten alene eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,2 % (vekt/vekt), mer foretrukket benzosyre,
- c. blande blandingen ved anvendelse av en røremaskin ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,
- d. tilsette voksaktige materialer, valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), til en oljefasebeholder og smelte nevnte voks ved oppvarming til 70 °C til 80 °C,
- e. tilsette til nevnte oljefasebeholder et primært emulgeringsmiddel, foretrukket i form av en ikke-ionisk surfaktant, valgt fra en gruppe omfattende cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket Cetostearylalkohol i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 15 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), og eventuelt et sekundært emulgeringsmiddel valgt fra en gruppe bestående av Polysorbat-80, Span-80 og lignende, foretrukket Polysorbat-80, i en mengde på mellom 1 til 5 % vekt/vekt, mer foretrukket 2 % vekt/vekt og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,
- f. overføre under vakuum i området på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv og ved 70 °C til 80 °C innholdet i vannfase- og oljefasebeholderene til et blandekar og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM for å danne en emulsjon,
- g. avkjøle nevnte emulsjon til 45 °C foretrukket ved sirkulering av kaldt vann, foretrukket ved 8 °C til 15 °C fra et kjøletårn i kappen til blandekaret,
- h. i en API-beholder tilsette et ko-løsningsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende propylenglykol, heksylenglykol, Polyetylenglykol-400 og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt), foretrukket propylenglykol, underlegge innholdet i nevnte API-beholder spyling med inertgass, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen, og tilsette natriumfusidat til blandingen, hvor nevnte natriumfusidat tilsettes i en

mengde på mellom 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og oppløse nevnte natriumfusidat i blandingen,

i. justere pH i blandingen i API-beholderen ifølge trinn h til under 2 ved

5 anvendelse av en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket salpetersyre i en mengde på mellom omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,25 % (vekt/vekt),

10 j. overføre innholdet fra API-beholderen fra trinn i til blandekaret fra trinn g med kontinuerlig omrøring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

15 k. i en separat beholder tilsette en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket melkesyre i en mengde på mellom omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), og rensset vann fra omtrent 0,1 % (vekt/vekt) til 10% (vekt/vekt), foretrukket 8 % (vekt/vekt), mer foretrukket 5 % (vekt/vekt) for å danne en blanding og oppløse nevnte biopolymer, kitosan i en mengde på 20 mellom omtrent 0,01 % og omtrent 1 vekt-%, foretrukket fra omtrent 0,01 % vekt/vekt til omtrent 0,5 % vekt/vekt og mest foretrukket omtrent 0,25 % vekt/vekt,

25 1. overføre innholdet av biopolymerblandingen fra trinn k til blandekaret ifølge trinn g med kontinuerlig røring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen, m avkjøle innholdet av blandekaret til 30 °C til 37 °C ved anvendelse av sirkulasjon av avkjølt vann fra et kjøletårn ved 8 °C til 15 °C inn i kappen til 30 blandekaret,

n. skru av røremaskin og homogenisatoren og flytte blandingen fra blandekaret ifølge trinn m til en lagringsbeholder.

Utførelsesform nr. 8: I en utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse, fungerer 35 ko-løsningsmidlet fra trinn h ifølge utførelsesform nr. 7 ovenfor også som en fuktighetsbevarer. Imidlertid kan, i en annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen, en ytterligere fuktighetsbevarer tilsettes, valgt fra en gruppe omfattende glyserin, sorbitol,

propylenglykol og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, for å danne en fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 9: I en annen utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter fremgangsmåten beskrevet i utførelsesform nr. 8 ytterligere tilsetning av et chelateringsmiddel, valgt fra en gruppe bestående av dinatrium EDTA og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, for å danne a fra omtrent 0,01 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 10: I enda en annen utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter fremgangsmåten beskrevet i utførelsesformene nr. 8 og 9 ytterligere et buffermiddel valgt fra en gruppe omfattende dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og lignende fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt), foretrukket 0,05 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,5 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 11 : I en ytterligere utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter fremgangsmåten beskrevet i utførelsesformene nr. 8 til 10 videre en antioksidanter valgt fra en gruppe bestående av butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,01 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 12: Enda en annen fremgangsmåte for fremstilling av preparatet ifølge de foretrukne utførelsesformene er beskrevet, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene:

a. varme opp rensset vann i området fra 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 45% (vekt/vekt) i et vannfasebeholder til 70 °C til 80 °C,

b. tilsette til nevnte vannfasebeholder et konserveringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, klorkresol, kaliumsorbit, benzosyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 %

(vekt/vekt), mer foretrukket 0,2 % (vekt/vekt), mer foretrukket benzosyre, c. tilsette til nevnte vannfasebeholder ifølge trinn b, et chelateringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende dinatrium EDTA og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,01 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt),

d. tilsette til nevnte vannfasebeholder ifølge trinn c, et buffermiddel valgt fra en gruppe omfattende dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og

lignende i en mengde på mellom 0,001 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt), foretrukket 0,05 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,5 % (vekt/vekt).

e. blande blandingen ifølge trinn d ved anvendelse av en røremaskin ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,

5 f. tilsette voksaktige materialer, valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), til en oljefasebeholder og smelte nevnte voks ved oppvarming til 70 °C til 80 °C,

10 g. tilsette til nevnte oljefasebeholder ifølge trinn f, et primært emulgeringsmiddel, foretrukket i form av en ikke-ionisk surfaktant, valgt fra en gruppe omfattende cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket cetostearylalkohol i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 15 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), og eventuelt et sekundært emulgeringsmiddel valgt fra en gruppe bestående av Polysorbat-80, Span-80 og lignende, foretrukket Polysorbat-80, foretrukket i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 5 % vekt/vekt, mer foretrukket 2 % vekt/vekt og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 75 °C +/- 5 °C,

20 h. overføre under vakuum i området på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv og ved 75 °C +/- 5 °C innholdet i vannfase og oljefasebeholderene til et blandekar og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM for å danne en emulsjon,

25 i. avkjøle nevnte emulsjon til 45 °C foretrukket ved sirkulering av kaldt vann, foretrukket ved 8 °C til 15 °C fra et kjøletårn i kappen til blandekaret,

j. tilsette i en API-beholder et ko-løsningsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende propylenglykol, heksylenglykol, polyetylenglykol-400 og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt), foretrukket propylenglykol, og oppløse en antioksidant, valgt fra en gruppe bestående av butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,001 % (vekt/vekt) til 5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,1 %

35 (vekt/vekt), mer foretrukket 0,01 % (vekt/vekt), foretrukket butylert hydroksytoluen i nevnte glykol ved kontinuerlig blanding,

k. underlegge innholdet i nevnte API-beholder spyling med inertgass, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen, og tilsette natriumfusidat til blandingen hvor

nevnte natriumfusidat blir tilsatt i en mengde på mellom 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og oppløse nevnte natriumfusidat i blandingen, ,

5 l. juster pH av blandingen i API-beholderen ifølge trinn k til under 2 ved anvendelse av en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket salpetersyre i en mengde på mellom 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket

10 0,25 % (vekt/vekt),
m. overføre innholdet fra API-beholderen ifølge trinn 1 til blandekaret ifølge trinn i med kontinuerlig røring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inertgass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

15 n. i en separat beholder tilsettes en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket melkesyre for å danne a fra omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), og rensset vann fra omtrent 0,1 % (vekt/vekt) til

20 10 % (vekt/vekt), foretrukket 8 % (vekt/vekt), mer foretrukket 5 % (vekt/vekt) for å danne en blanding og oppløse nevnte biopolymer, kitosan i en mengde på mellom omtrent 0,01 % og omtrent 1 vekt-%, foretrukket fra omtrent 0,01 % vekt/vekt til omtrent 0,5 % vekt/vekt og mest foretrukket omtrent 0,25 % vekt/vekt,
25 o. overføre innholdet av biopolymerblandingen ifølge trinn n til blandekaret ifølge trinn i med kontinuerlig røring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

30 p. avkjøle innholdet av blandekaret ifølge trinn o til 30 °C til 37 °C ved anvendelse av sirkulering av kaldt vann fra et kjøletårn ved 8 °C til 15 °C inn i kappen til blandekaret

q. skru av røremaskinen og homogenisatoren og flytte blandingen fra nevnte blandekar ifølge trinn n til en lagringsbeholder.

35 Ko-løsningsmidlet ifølge trinn j tjener også som en fuktighetsbevarer. Imidlertid kan, i en utførelsesform ifølge oppfinnelsen, en ytterligere fuktighetsbevarer tilsettes, valgt fra en gruppe omfattende glyserin, sorbitol, propylenglykol og lignende, enten

enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, for å danne en fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt).

Kremen oppnådd ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er homogen og hvit til off-white av farge og viskøs i konsistens. pH av produktet fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er fra omtrent 3 til 6. Derimot er natriumfusidatsalver som er kommersielt tilgjengelige fettete og kosmetisk lite tiltalende.

Det er viktig at det aktive medikamentet penetrerer huden for optimal bio-dermal effekt. Partikkelstørrelsen av det aktive medikamentet spiller en viktig rolle her. Det er nødvendig at det aktive medikamentet er tilgjengelig i en fint dispergert form for at produktet skal være effektivt. Dette må også oppnås i det sikre pH-kompatible miljøet til huden (4,0 til 6,0). For å oppnå alt dette, er det viktig å velge riktige konstituenten eller ko-løsningsmidler for oppløsning eller dispergering av medikamentet.

Partikkelstørrelsesanalyse ble utført for kremen fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse og for noen kommersielt tilgjengelige produktprøver (prøvene A, C, D, F, G og K). Maksimale og minimale partikkelstørrelser, gjennomsnittlig partikkelstørrelse og standardavvik og variasjonskoeffisienten ble bestemt.

Tabell 8: Partikkelstørrelsesanalyse

	Minimum partikkelstørrelse (m)	Maksimal partikkelstørrelse (m)	Gjennomsnittlig partikkelstørrelse (m)	Standardavvik	Variasjonskoeffisienten
Foreliggende oppfinnelse	2,33	16,30	10,01	3,982	0,397
A	7,23	39,58	18,09	9,251	0,511
C	6,07	32,69	14,11	6,692	0,474
D	9,8	27,52	18,48	4,98	0,269
F	7,93	19,90	14,82	4,033	0,272
G	7,29	29,48	15,25	6,065	0,398
K	5,75	32,63	16,80	8,112	0,483

Resultatene av partikkelstørrelse distribusjonsanalysen indikert i tabell 8 indikerte tydelig tilstedeværelse av fusidinsyre med fin partikkelstørrelse i produktet ifølge foreliggende oppfinnelse, størrelsen som er fordelaktig mye redusert i forhold til de konvensjonelle produktene. Dette er tilskrevet det faktum at foreliggende produkt er

fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat ved anvendelse av in situ omdannelse av natriumfusidat til fusidinsyre i en fint dispergert form. Alle de målte parametrene er bedre enn de funnet for de kommersielt tilgjengelige kremene inneholdende fusidinsyre. Dette er en annen tydelig fordel ved produktet beskrevet heri fremfor kommersielt tilgjengelige produkter.

Produktet ifølge foreliggende oppfinnelse er effektivt på grunn av den uttalte antibakterielle aktiviteten av den regenererte fusidinsyren som er tilgjengelig i redusert partikkelstørrelse i forhold til de konvensjonelle produktene, og i en fint dispergert form.

Oppfinneren har screenet forskjellige ko-løsningsmidler slik som propylenglykol, heksylenglykol, polyetylen glykol-400 og lignende og oppløst natriumfusidat i ett av de ovennevnte ko-løsningsmidlene varierende fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt) under spyling med inert gass og under vakuum og omdannet til fusidinsyre in situ ved tilsetning av en syre slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende fra omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til omtrent 0,5 % (vekt/vekt) under omrøring og oppnådd fusidinsyre i mer stabilisert og løsningsform, som fremstiller vårt sluttprodukt i en krembase som lett penetrerer huden og høyst effektiv, og også høyst hudkompatibel ved at den har en pH på omtrent 3,0 til omtrent 6,0.

Stabiliteten av produktet er bekreftet ved stabilitetsstudier utført i 6 måneder ifølge ICH veiledninger og en sammenligning av stresstudier utført for internt produkt med slike for prøver av kommersielt tilgjengelige sammenlignbare produkter.

Eksperimentelle data:

API-stabilitetsforsøk ble utført (se tabellene 10 - 15) ved anvendelse av produktet ifølge foreliggende oppfinnelse og produkter som for øyeblikket er kommersielt tilgjengelige. Tester ble utført for å observere (eller måle som passende) det fysiske utseende av produktet, pH-verdien og analyse av API over en tidsperiode. Tester ble også utført for å bedømme stabiliteten ved å underlegge produktet stresstudier slik som autoklaveringstest og test av oksydativ degradering. Videre ble in vitro studier av antimikrobiell hemmesone og prekliniske studier slik som blodkoagulasjonsstudier og studier av heling av brannsåre også utført over en tidsperiode. Hvert gram av produkt ifølge foreliggende oppfinnelse anvendt for testene inneholdt natriumfusidat som utgangsmateriale i en mengde nødvendig for å fremstille omtrent 2 % (vekt/vekt) fusidinsyre i det ferdige produktet.

Produktet anvendt for stabilitetsstudier, autoklav og oksidativ degraderingstester inneholdt omtrent 10 % ekstra API (overårig). Produktet ifølge foreliggende oppfinnelse anvendt for studier inneholdt fusidinsyre krem fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangsmateriale. Det ble pakket i en sammenfoldbar tube av aluminium og hvert gram av produktet inneholdt 20,8 mg natriumfusidat (i overensstemmelse med BP), som

er ekvivalent med 20 mg fusidinsyre (BP konformant). Detaljene for analysen av kommersielt tilgjengelige sammenlignbare produkter (Fusidinsyre kremer) er gitt i tabellene 14 og 15 som hensiktsmessig.

Det er tydelig fra tabellene 10 - 12 at fra alle tellinger, pH-verdien, det fysiske utseende, og stabilitet, er produktet ifølge foreliggende oppfinnelse svært godt.

Tabell 13 tilveiebringer referansedata for prøvene A-I som ble tatt fra kommersielt tilgjengelige kremer med fusidinsyre og anvendt for analyse.

Foreliggende oppfinnelse vil bli ytterligere forklart med henvisning til det ledsagende eksemplet som inneholder preparat og stabilitetsstudie-data, hvilket imidlertid ikke er ment å begrense oppfinnelsen på noen som helst måte.

Sammensetningen av den endelige kremen er gitt i tabell 9 nedenfor.

Eksempel-: Tabell 9 - Fusidinsyre (ekvivalent med natriumfusidat 2,08 % vekt/vekt) + Kitosan 0,25 % (vekt/vekt) krem

S.nr.	Ingredienser	Spesifisering	Qtty for 350 kg	% vekt/vekt
1	Natriumfusidat (ekvivalent til å fremstille fusidinsyre 2%)	BP	7,28 kg	2,08
2	Kitosan	USP/NF	0,875 kg	0,25
3	Melkesyre	IP	0,350 kg	0,1
4	Cetostearylalkohol	IP	43,75 kg	12,5
5	Hvit myk parafin	IP	43,75 kg	12,5
6	Polysorbat 80	IP	7,0 kg	2
7	Propylenglykol	IP	87,5 kg	25
8	Benzosyre	IP	0,7 kg	0,2
9	Butylert hydroksytoluen	IP	0,035 kg	0,01
10	Dinatrium-edetat	IP	0,35 kg	0,1
11	1 M salpetersyreløsning	IP	14,0	4
12	Dinatriumhydrogenortofosfat	IP	1,75 kg	0,5
13	Renset vann	IP	142,7	40,77

PRODUKT: NATRIUMFUSIDAT KREM

PAKNING: Aluminum sammenfoldbar tube

Preparat: For hvert g: Natriumfusidat BP ekvivalent med fusidinsyre BP 2 %

5

Tabell 10: Beskrivelse-test, Batch Nr. SCC-41

Målt parameter: Fysisk utseende					
Beste verdi av målt parameter: Homogen hvit til off-white viskøs krem; Metode for måling: Observasjon ved det blotte øye					
Betingelser	Initielt	1 måned	2 måneder	3 måneder	6 måneder
40 °C 75 % RH	Homogen hvit til off-white viskøs krem	Samme som initielt	Samme som initielt	Samme som initielt	Samme som initielt
30 °C 65 % RH		Do	Do	Do	Do
25 °C 60 % RH		Do	Do	Do	Do
Temp syklisering		Do	-	-	-
Frysetørking		Do	-	-	-

Tabell 11: pH-test, Batch Nr. SCC-41.

Målt parameter: Grenser for målt parameter: 3-6					
Metode for måling: Digitalt pH-meter					
Betingelser	Initielt	1. måned	2. måned	3. måned	6. måned
40 °C 75 % RH	4,32	4,31	4,31	4,30	4,29
30 °C 65 % RH	-	4,32	4,31	4,30	4,30
25 °C 60 % RH	-	4,32	4,32	4,31	4,30
Temp syklisering	-	4,28	-	-	-
Frysetørking	-	4,29	-	-	-

Tabell 12: Analyse (%) Test, Batch Nr. SCC-41

Målt parameter: Analyse (%); Grenser for målt parameter: 90-110					
Metode for måling: HPLC-metode					
Betingelser	Initielt	1. måned	2. måned	3. måned	6. måned
40 °C 75 % RH	109,10	108,86	108,66	108,21	108,05
30 °C 65 % RH	-	108,73	108,71	108,58	108,31
25 °C 60 % RH	-	108,89	108,75	108,64	108,45
Temp syklisering	-	108,13	-	-	-
Frysetørking	-	108,22	-	-	-

Tabell 13

Prøve nr.	Mfg. dato	Utløpsdato
Foreliggende oppfinnelse	Okt. 2009	Sept. 2011
Prøve A	Aug. 2009	Juli 2011
Prøve B	Aug. 2009	Juli 2011
Prøve C	Juli 2009	Juni 2011
Prøve D	Juli 2009	Juni 2011
Prøve E	Aug. 2009	Juli 2011
Prøve F	Aug 2009	Juli 2011
Prøve G	Aug 2009	Juli 2011
Prøve H	Juli 2009	Juni 2011
Prøve I	Des. 2009	Nov. 2011

Tabell 14: Autoklaveringsanalyse (%) Test

Målt parameter: Analyse (%); Grenser for målt parameter: 90-110 % Metode for måling: HPLC-metode								
Sr.Nr .	Navn på produkter og detaljer	Analyse-I (%)			Analyse-II (%)			Gj.snittlig nedgang fra Analyse-I og Analyse-II (%)
		Initielt	Etter auto-klavering	Nedgang i %	Initielt	Etter auto-klavering	Nedgang i %	
1	Foreliggende oppfinnelse	110,47	104,61	5,86	110,62	104,86	5,76	5,81
2	Prøve A	101,81	91,79	10,02	100,93	91,65	9,28	9,65
3	Prøve B	92,69	83,54	9,15	91,13	83,08	8,05	8,6
4	Prøve C	110,47	98,56	11,91	110,2	99,21	10,99	11,45
5	Prøve D	101,3	94,84	6,46	102,13	94,65	7,48	6,97
6	Prøve E	100,99	94,51	6,48	100,21	93,51	6,70	6,59
7	Prøve F	96,33	84,15	12,18	95,88	85,12	10,76	11,47
8	Prøve G	104,75	93,19	11,56	103,25	93,12	10,13	10,84
9	Prøve H	101,26	88,35	12,91	100,86	87,98	12,88	12,89
10	Prøve I	101,58	87,06	14,52	100,61	88,01	12,6	13,56

Tabell 15: Oksydativ degradering analyse (%) Test,

Målt parameter: Analyse (%); Grenser for målt parameter: 90-110 % Metode for måling: HPLC-metode				
Sr. nr.	Navn på produkter og detaljer	Analyse (%)		
		Initielt	Etter oksydasjon	Degradering i %
1	Foreliggende oppfinnelse	110,47	106,75	3,72
2	Prøve A	101,81	95,63	6,18
3	Prøve B	92,69	83,15	9,54
4	Prøve C	110,47	101,93	8,54

5	Prøve D	101,3	93,25	8,05
6	Prøve E	100,99	95,47	5,52
7	Prøve F	96,33	90,70	5,63
8	Prøve G	104,75	96,46	8,29
9	Prøve H	101,26	94,53	6,73
10	Prøve I	101,58	88,92	12,66

Konklusjon fra Tabell 14: Analyseresultatene fra autoklaveringsanalyse (121 °C anvendt i 15 minutter) indikerer at de kommersielt tilgjengelige prøvene av fusidinsyre krem (Sr. Nr. 2-10) oppviser høyere prosentandel fall i API-innhold enn for produktet ifølge foreliggende oppfinnelse (Sr. nr. 1).

5 **Konklusjon fra Tabell 15:** Ovennevnte analyseresultater fra oksydativ degraderingsanalyse (30 % hydrogenperoksidløsning over en periode på 12 timer) indikerer at de ulike markedsprøvene av fusidinsyre krem (Sr. Nr. 2-10) oppviser betydelig høyere API-degradering (angitt ved prosentandel fall i API-innhold) enn for produktet ifølge foreliggende oppfinnelse (Sr. nr. 1).

10 Fra ovennevnte data er det tydelig at produktet ifølge foreliggende oppfinnelse er svært stabilt ved omgivelsestemperatur og også ved forhøyede temperatur og fuktighetsbetingelser ved lagring. Autoklaveringsstudiene og studiene av oksydativ degradering bekrefter også ytterligere stabiliteten av produktet. Dette er en stor fordel fremfor fusidinsyre kremene som for øyeblikket er tilgjengelige. Stabiliteten av produktet
15 er videre fastslått ved predikering av holdbarheten av formuleringen ved bruk av arrhenius-plott av degradering ved bruk av Nova-LIMS-programvare.

Den antimikrobielle/antibakterielle aktiviteten av produktet blir bekreftet ved in vitro studie av antimikrobiell hemmesone for produktet mot *Staphylococcus aureus*. Detaljene for denne studien er detaljert beskrevet nedenfor i Tabell 16.

20

Tabell 16

S. nr.	Prøve	Dose	Sonediometer område (mm)	Konklusjon
1	Referansestandard (fusidinsyre)	10mcg	21-33	Sensitiv
		20 mcg	20-30	Sensitiv
		50 mcg	25-32	Sensitiv
2	Positiv kontroll (Penicillin G)	10 enheter	21-27	Resistent
3	Negativ kontroll (DMSO 1 %)	NA	NIL	NIL
	Prøve (Testsubstans) - produkt	10 mcg	21-23	Sensitiv

4	ifølge foreliggende oppfinnelse 2 %)	20 mcg	24-26	Sensitiv
		50 mcg	21-24	Sensitiv

Fra ovennevnte data er det tydelig at produktet har adekvat antimikrobiell/antibakteriell aktivitet for behandling av primære og sekundære bakterielle infeksjoner.

En sammenligning av tabell 9 med tabellene 3 til 7 vil illustrere forskjellen i produktene som ville være basert på konvensjonelle medikamentdesign og den innovative tilnærmingen tilsluttet i foreliggende oppfinnelse.

Metoder for applisering av kremen:

Kremen appliseres etter grundig rensing og tørking av det berørte området. Tilstrekkelig krem skulle appliseres for å dekke den berørte huden og omkringliggende område. Kremen skulle appliseres to - fire ganger pr. dag avhengig av hudlidelsene i hele behandlingsperioden, selv om symptomer kan ha blitt bedret.

Forsøk:

Forsøk ble utført med kremen i laboratorium så vel som ved bruk av egnede dyremodeller påført eksisjonssår. Fire aspekter ble testet - sårkontraksjon, epitelisering, tid for blodkoagulasjon og filmdannelse. Disse aspektene skulle sammen antyde at mikrobene ble immobilisert hvilket derved fører til effektiv sårtilheling.

A. Sårkontraksjon:

Tilhelingsaktivitet av eksisjonssår ved kremen ifølge foreliggende oppfinnelse ble bestemt gjennom dyreforsøk. Et eksisjonssår på 2,5 cm i diameter ble påført ved å skjære bort full tykkelse av huden. Mengden av kontraksjon av såret observert over en periode indikerte at kremen ifølge foreliggende oppfinnelse gir betydelig forbedret sårkontraksjon sammenlignet med den oppnådd gjennom applisering av en konvensjonell krem.

B. Tid til epitelisering:

Epitelisering av såret fant sted i løpet av mindre antall dager ved anvendelse av kremen ifølge foreliggende oppfinnelse sammenlignet med dager tatt for epitelisering ved bruk av konvensjonell krem. Derfor er én fordel med kremen ifølge foreliggende oppfinnelse at den letter raskere epitelisering av huden sammenlignet med bruk av konvensjonelle kremer.

C. Blodkoagulasjon:

Koagulasjonstid ble observert i begge dyregruppene, ubehandlet kontrollgruppe og testgruppen av dyr behandlet med produktet ifølge foreliggende oppfinnelse.

Statistisk signifikant reduksjon av koagulasjonstid ble observert i gruppen med

5 behandlede dyr sammenlignet med kontrollgruppen av dyr. Gjennomsnittlig prosent reduksjon på 35-45 % ble observert for koagulasjonstid ved anvendelse av produktet ifølge foreliggende oppfinnelse.

Filmdannende egenskaper:

Det er innlysende fra figur 1 at kitosan ikke mister sin filmdannende egenskap i
10 nærvær av hjelpestoffene anvendt for fremstilling av krem i foreliggende oppfinnelse,

Resultater og diskusjon:

Det er innlysende at egenskapene til kitosan ved anvendelse i formuleringer inneholdende hjelpestoffene anvendt i foreliggende oppfinnelse ikke på noen måte blir kompromittert. Dette har blitt oppnådd gjennom et omhyggelig utvalg av hjelpestoffer.

15 For eksempel viser våre forsøk at vanlig anvendte hjelpestoffer slik som xantangummi eller carbomer presipiterer i kombinasjon med kitosan på grunn av kationiske, anioniske interaksjoner.

Den terapeutiske effekten, som observert fra dyreforsøk, av tilsetning av kitosan til det antibakterielle middel natriumfusidat, er vist i følgende tabell ved å ta i betraktning
20 forskjellige aspekter av terapeutisk helbredning av en kompromittert hudlidelse:

Tabell 17

Terapeutisk aspekt	Eksisterende kremer	Produkter ifølge foreliggende oppfinnelse
1. Koagulasjonstid	Ingen uttrykkelig påstått	Statistisk signifikant reduksjon av koagulasjonstid som vist ved prekliniske dyreforsøk
2. Immobilisering av mikrober	Ingen uttrykkelig påstått	Forventet å immobilisere mikrober på overflaten på grunn av den kationiske ladningen av kitosan
3. Støtte til epidermal vekst	Ingen uttrykkelig påstått	Det er velkjent at kitosan

		har egenskaper som har signifikant komplementær virkning på epidermal vekst. Dette funksjonelle aspektet av kitosan er bevart i produktet ifølge foreliggende oppfinnelse
4. Mikrofilmdannende	Ingen uttrykkelig påstått	Ja (se figur 2)
5. Total sårtilhelende medisinsk effekt	Standard ifølge eksisterende produkter	Gir overlegne tilhelings-egenskaper

Tabell 18: Sårtilhelings-egenskaper ifølge foreliggende oppfinnelse

Målingskriterier	Grupper	Gjennomsnitt +/- SE (dager)	P-verdi	Statistisk signifikans
Tid for epitelisering	Kontroll	21,75 +/- 0,25	-	
	Foreliggende oppfinnelse	17,25 +/- 1,5	0,042	Signifikant
% sårkontraksjon (gjennomsnitt +/- SEM) på dag 4 etter påføring av sår	Kontroll	0,028 +/- 3,76	-	
	Foreliggende oppfinnelse	34,03 +/- 5,66	0,004	Signifikant
% sårkontraksjon (gjennomsnitt +/- SEM) på dag 8 etter påføring av sår	Kontroll	15,63 +/- 4,24		
	Foreliggende oppfinnelse	53,4 +/- 3,9	0,0001	Signifikant
% sårkontraksjon (gjennomsnitt +/- SEM) på dag 12 etter påføring av sår	Kontroll	23,4 +/- 3,44		
	Foreliggende oppfinnelse	71,6 +/- 7,67	0,0001	Signifikant
% sårkontraksjon (gjennomsnitt +/- SEM) på dag 16 etter påføring av sår	Kontroll	58,1 +/- 8,4		
	Foreliggende oppfinnelse	92,4 +/- 7,5	0,0001	Signifikant

Sårtilheling-studier ble utført på dyr og ved anvendelse av kremen ifølge foreliggende oppfinnelse. Resultatene er inntatt i Tabell 18.

- 5 Det er åpenbart at den filmdannende evnen til kitosan inkorporert i kremen tillater bedre tilgjengelighet av det antibakterielle midlet, natriumfusidat, til det infiserte området og fører til bedre funksjon av disse API.

- 10 Den terapeutiske effekten av topisk applisert krem ifølge foreliggende oppfinnelse skyldes den uttalte antibakterielle aktiviteten av natriumfusidat mot organismene ansvarlig for hudinfeksjoner, den unike evnen av aktive midler til å penetrere intakt hud og sårtilhelings- og beroligende egenskaper av kitosan.

Det er videre åpenbart fra Tabell 18 at evnen av kremen ifølge foreliggende oppfinnelse til å oppnå statistisk signifikant nivå av epitelisering så vel som sårkontraksjon er overraskende høyere enn for behandlinger som for øyeblikket er tilgjengelige.

5 Det er åpenbart fra forutgående diskusjon at foreliggende oppfinnelse gir følgende fordeler og unike aspekter fremfor de for øyeblikket tilgjengelige hudpreparater for bakterielle infeksjoner og for sårtilheling av huden:

10 1. Kremen ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en hudvennlig biopolymer i form av kitosan tilveiebringer økt terapeutisk utbytte. Dette er innlysende fra redusert koagulasjonstid, økt epitel effekt, og hurtigere lindring fra infeksjon og inflammasjon og sårkontraksjon.

15 2. Kremen ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en biopolymer uten å kompromittere stabiliteten av kremmatriksen og uten negativ innvirkning på funksjonen av kjente aktive farmasøytiske ingredienser. Dette har blitt oppnådd gjennom et omhyggelig utvalg av funksjonelle hjelpestoffer for å omgå uønskede aspekter av fysio-kjemisk kompatibilitet/stabilitet og bio-frigjøring.

3. Kremen ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en integrert uni-dose eller enkeltdosebehandling hittil ikke tilgjengelig i reseptpliktige hudformuleringer.

20 4. Den nye kremen ifølge foreliggende oppfinnelse er adekvat stabil/ effektiv ved omgivelsesbetingelser og behøver ikke spesiell temperaturkontroll under transport/ lagring - følgelig vil de komme langt med hensyn til å oppnå disse samfunnsmessige formålene.

25 I henhold til en annen utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes også en fremgangsmåte for behandling av bakterielle hudinfeksjoner, og sårtilheling som omfatter å bringe ovenfor beskrevne preparat i kontakt med human hud.

Patentkrav

1. Medisinsk krem for topikal behandling av bakterielle infeksjoner og for sårtilheling, hvori nevnte krem omfatter fusidinsyre og en biopolymer, foretrukket kitosan, hvori nevnte fusidinsyre blir fremstilt in situ under oksygenfritt miljø ved anvendelse av natriumfusidat, hvori nevnte krem omfatter fusidinsyre fremstilt in situ ved en omdannelse av natriumfusidat, og en biopolymer gitt i en krembase, hvori nevnte krembase omfatter minst én av hver av et primært og sekundært emulgeringsmiddel, et voksaktig materiale, ko-løsningsmidler, en syre og vann.
2. Medisinsk krem ifølge krav 1, hvori nevnte krembase omfatter et konserveringsmiddel, en syre, et ko-løsningsmiddel, et emulgeringsmiddel og et voksaktig materiale sammen med vann, foretrukket rensset vann.
3. Medisinsk krem ifølge krav 1, hvori nevnte fusidinsyre er tilstede i en mengde fra omtrent 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt), og mer foretrukket omtrent 2,00 % (vekt/vekt), og i hvilken mengden av nevnte natriumfusidat anvendt for å danne nevnte fusidinsyre in situ er i området på mellom omtrent 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og nevnte biopolymer er i form av kitosan, tilsatt i en mengde på mellom omtrent 0,01 % (vekt/vekt) og omtrent 1 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,01 % vekt/vekt til omtrent 0,5 % vekt/vekt og mest foretrukket omtrent 0,25 % vekt/vekt, nevnte primære og sekundære emulgeringsmidler er valgt fra en gruppe omfattende cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, Polysorbat-80, Span-80 og lignende og tilsatt i en mengde fra omtrent 1 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt); nevnte voksaktige materialer er valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 30 % (vekt/vekt); nevnte ko-løsningsmiddel er valgt fra en gruppe omfattende propylenglykol, heksylenglykol, polyetylenglykol-400, Isopropylmyristat og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde på fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt); nevnte syre er valgt fra en gruppe bestående av HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon

derav, og tilsatt i en mengde på fra omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt);

nevnte konserveringsmiddel er valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, klorkresol, kaliumsorbat, benzosyre og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt);

nevnte vann tilsettes i en mengde i området 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 45% (vekt/vekt), foretrukket rensset vann.

4. Medisinsk krem ifølge kravene 1 og 3, hvori den videre omfatter et buffermiddel som er valgt fra en gruppe bestående av dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav og tilsatt i en mengde fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt).
5. Medisinsk krem ifølge kravene 1, 3 og 4, hvori den videre omfatter en antioksidant som er valgt fra en gruppe omfattende butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 1% (vekt/vekt).
6. Medisinsk krem ifølge kravene 1 og 3 til 5, hvori den videre omfatter et chelateringsmiddel som er valgt fra en gruppe omfattende dinatrium EDTA og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 0,05 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt).
7. Medisinsk krem ifølge kravene 1 og 3 til 6 hvori den videre omfatter en fuktighetsbevarer som er valgt fra en gruppe omfattende glyserin, sorbitol, propylenglykol og lignende, eller hvilken som helst kombinasjon derav, og tilsatt i en mengde fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt).
8. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem inneholdende chitosan, hvori nevnte fremgangsmåte omfatter trinnet med anvendelse av natriumfusidat som utgangs- aktiv farmasøytisk ingrediens og omdanne nevnte natriumfusidat in situ til fusidinsyre under oksygenfritt miljø i en krembase.
9. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge krav 8, hvori trinnet med anvendelse av natriumfusidat som utgangs- aktiv farmasøytisk ingrediens og

omdannelse av nevnte natriumfusidat in situ til fusidinsyre under oksygenfritt miljø i en krembase omfatter trinnene:

- a. varme opp rensset vann i området fra 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 45 % (vekt/vekt) i en vannfasebeholder til 70 °C til 80 °C,
- b. tilsette til nevnte vannfasebeholder et konserveringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, klorkresol, kaliumsorbat, benzosyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,2 % (vekt/vekt), mer foretrukket benzosyre,
- c. blande blandingen ved anvendelse av en røremaskin ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,
- d. tilsette voksaktige materialer, valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), til en oljefasebeholder og smelte nevnte voks ved oppvarming til 70 °C til 80 °C,
- e. tilsette til nevnte oljefasebeholder et primært emulgeringsmiddel, foretrukket i form av en ikke-ionisk surfaktant, valgt fra en gruppe omfattende cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket Cetostearylalkohol i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 15 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), og eventuelt et sekundært emulgeringsmiddel valgt fra en gruppe omfattende Polysorbat-80, Span-80 og lignende, foretrukket Polysorbat-80, i en mengde på mellom 1 til 5 % vekt/vekt, mer foretrukket 2 % vekt/vekt og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,
- f. overføre under vakuum i området på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv og ved 70 °C til 80 °C innholdet i vannfase- og oljefasebeholderene til et blandekar og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM for å danne en emulsjon,
- g. avkjøle nevnte emulsjon til 45 °C foretrukket ved sirkulering av kaldt vann, foretrukket ved 8 °C til 15 °C fra et kjøletårn i kappen til blandekaret,
- h. tilsette, i en API-beholder, et ko-løsningsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende propylenglykol, heksylenglykol, Polyetylenglykol-400 og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer

foretrukket 25 % (vekt/vekt), foretrukket propylenglykol, underlegge innholdet i nevnte API-beholder spyling med inert gass, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen; tilsette natriumfusidat i en mengde på mellom 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og oppløse nevnte natriumfusidat i blandingen,

i. justere pH av blandingen i API-beholderen ifølge trinn h til under 2 ved anvendelse av en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten alene eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket salpetersyre i en mengde på mellom omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,25 % (vekt/vekt),

j. overføre innholdet av API-beholderen fra trinn i til blandekaret fra trinn g med kontinuerlig omrøring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

k. i en separat beholder tilsette en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten alene eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket melkesyre fra omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), og rensset vann fra omtrent 0,1 % (vekt/vekt) til 10% (vekt/vekt), foretrukket 8 % (vekt/vekt), mer foretrukket 5 % (vekt/vekt) for å danne en blanding og oppløse nevnte biopolymer, kitosan i en mengde på mellom omtrent 0,01 % og omtrent 1 vekt-%, foretrukket fra omtrent 0,01 % vekt/vekt til omtrent 0,5 % vekt/vekt og mest foretrukket omtrent 0,25 % vekt/vekt,

l. overføre innholdet av biopolymerblandingen fra trinn k til blandekaret ifølge trinn g med kontinuerlig røring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

m. avkjøle innholdet av blandekaret til 30 °C til 37 °C ved bruk av sirkulasjon av avkjølt vann fra et kjøletårn ved 8 °C til 15 °C inn i kappen til blandekaret,

n. skru av røremaskinen og homogenisatoren og flytte blandingen fra blandekaret ifølge trinn m til en lagringsbeholder.

- 10.** Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge krav 9, hvori videre en fuktighetsbevarer tilsettes til blandekaret ifølge trinn a i krav 9 hvor nevnte fuktighetsbevarer er valgt fra en gruppe omfattende glyserin, sorbitol, propylenglykol og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon

derav, fra omtrent 5% (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt).

- 11.** Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge hvilke som helst av kravene 9 og 10, hvori videre et chelateringsmiddel blir tilsatt til trinn a ifølge krav 10, hvori nevnte chelateringsmiddel er valgt fra en gruppe bestående av dinatrium EDTA og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, fra omtrent 0,01 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt).
- 12.** Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge hvilke som helst av kravene 9, 10, og 11, hvori videre et buffermiddel blir tilsatt til trinn a ifølge krav 9, hvori nevnte buffermiddel er valgt fra en gruppe omfattende dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og lignende fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt), foretrukket 0,05 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,5 % (vekt/vekt).
- 13.** Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge hvilke som helst av kravene 9 til 12, hvori videre en antioksidanter blir tilsatt til trinn h ifølge krav 9, hvori nevnte antioksidant er valgt fra en gruppe omfattende butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,01 % (vekt/vekt).
- 14.** Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge krav 8 hvori trinnet med anvendelse av natriumfusidat som rå aktiv farmasøytisk ingrediens og omdannelse av nevnte natriumfusidat in situ til fusidinsyre under oksygenfritt miljø i en krembase omfatter trinnene:
 - a. varme opp rensset vann i området fra 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 45 % (vekt/vekt) i en vannfasebeholder til 70 °C til 80 °C,
 - b. tilsette til nevnte vannfasebeholder et konserveringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, klorkresol, kaliumsorbat, benzosyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,2 % (vekt/vekt), mer foretrukket benzosyre,

- c. tilsette til nevnte vannfasebeholder ifølge trinn b, et chelateringsmiddel, valgt fra en gruppe bestående av dinatrium EDTA og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,01 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt),
- d. tilsette til nevnte vannfasebeholder ifølge trinn c, et buffermiddel valgt fra en gruppe omfattende dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og lignende i en mengde på mellom 0,001 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt), foretrukket 0,05 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,5 % (vekt/vekt).
- e. blande blandingen ifølge trinn d ved anvendelse av en røremaskin ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,
- f. tilsette voksaktige materialer, valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, enten alene eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), til en oljefasebeholder og smelte nevnte voks ved oppvarming til 70 °C til 80 °C,
- g. tilsette til nevnte oljefasebeholder ifølge trinn f, et primært emulgeringsmiddel, foretrukket i form av en ikke-ionisk surfaktant, valgt fra en gruppe bestående av cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket cetostearylalkohol i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 15 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), og eventuelt et sekundært emulgeringsmiddel valgt fra en gruppe bestående av Polysorbat-80, Span-80 og lignende, foretrukket Polysorbat-80, foretrukket i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 5 % vekt/vekt, mer foretrukket 2 % vekt/vekt og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 75 °C +/- 5 °C,
- h. overføre under vakuum i området på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv og ved 70 °C til 80 °C innholdet av nevnte vannfase- og oljefasebeholdere til et blandekar og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM for å danne en emulsjon,
- i. avkjøle nevnte emulsjon til 45 °C foretrukket ved sirkulering av kaldt vann, foretrukket ved 8 °C til 15 °C fra et kjøletårn i kappen til blandekaret,
- j. tilsette i en API-beholder et ko-løsningsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende propylenglykol, heksylenglykol, polyetylenglykol-400 og lignende, enten alene eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5% (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt), foretrukket propylenglykol, og oppløse en antioksidant, valgt

fra en gruppe omfattende butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,001 % (vekt/vekt) til 5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,01 % (vekt/vekt), foretrukket butylert hydroksytoluen i nevnte propylenglykol ved kontinuerlig blanding,

k. underlegge innholdet i nevnte API-beholder spyling med inert gass, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen; tilsette natriumfusidat i en mengde på mellom 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og oppløse nevnte natriumfusidat i blandingen, ,

l. juster pH av blandingen i API-beholderen ifølge trinn k til under 2 ved anvendelse av en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket salpetersyre i en mengde på mellom 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,25 % (vekt/vekt),

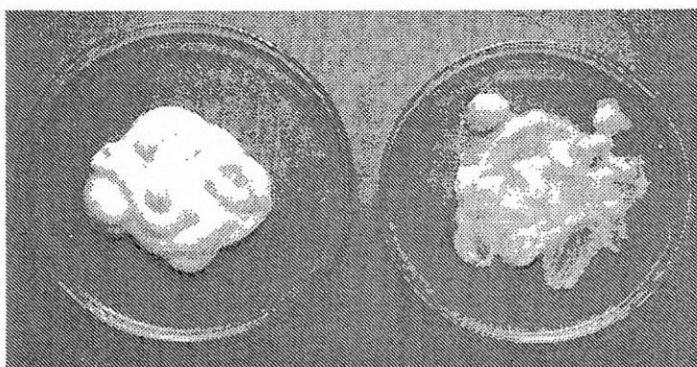
m. overføre innholdet fra API-beholderen ifølge trinn 1 til blandekaret ifølge trinn i med kontinuerlig røring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

n. i en separat beholder tilsettes en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket melkesyre fra omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), og rensset vann fra omtrent 0,1 % (vekt/vekt) til 10 % (vekt/vekt), foretrukket 8 % (vekt/vekt), mer foretrukket 5 % (vekt/vekt) for å danne en blanding og oppløse nevnte biopolymer, kitosan i en mengde på mellom omtrent 0,01 % og omtrent 1 vekt-%, foretrukket fra omtrent 0,01 % vekt/vekt til omtrent 0,5 % vekt/vekt og mest foretrukket omtrent 0,25 % vekt/vekt,

o. overføre innholdet av biopolymerblandingen ifølge trinn n til blandekaret ifølge trinn i med kontinuerlig røring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

p. avkjøle innholdet av blandekaret ifølge trinn o til 30 °C til 37 °C ved anvendelse av sirkulering av avkjølt vann fra et kjøletårn ved 8 °C til 15 °C inn i kappen til blandekaret,

q. skru av røremaskinen og homogenisatoren og flytte blandingen fra nevnte blandekar ifølge trinn n til en lagringsbeholder.

**Figur 1****Figur 2**