

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034808

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.24

(21) Номер заявки
201890218

(22) Дата подачи заявки
2016.07.13

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

(54) РЕТИНОИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/191,937

(32) 2015.07.13

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/042168

(87) WO 2017/011600 2017.01.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДР. РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД.
(IN)

(72) Изобретатель:
Кандавилли Сатиш (US), Банкар
Маниш М., Долан Суджит Кумар (IN),
Окуму Франклин (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)

(56) WO-A1-2010096868
WO-A2-9943296
US-A1-2009012172

(57) Настоящее изобретение имеет отношение к композициям для местного применения. В частности, настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей ретиноид как активное соединение и фармацевтически приемлемый(е) наполнитель(и), и способу получения таких композиций. Кроме того, настоящее изобретение имеет отношение к способу применения композиций для местного применения для лечения кожных заболеваний, таких как угри, розовые угри, псориаз и т.д.

B1

034808

034808

B1

Родственные заявки

Эта заявка претендует на приоритет по предварительной заявке США №62/191,937, поданной 13 июля 2015 года, содержание которой в полном объеме включено в это описание посредством ссылки.

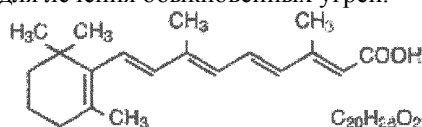
Область, к которой имеет отношение изобретение

Настоящее изобретение имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения.

Предпосылки создания изобретения

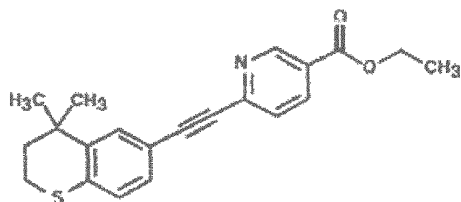
Ретиноидные соединения часто используют в лечении различных кожных заболеваний, таких как угри, псориаз и т.п., и они доступны в виде как природных, так и синтетических производных соединений. Природный(е) ретиноид(ы) получают из витамина А; примерами являются третиноин (tretinoin) (полностью транс-ретиноевая кислота), ретинол (retinol), ретинал (retinal) и т.п. Синтетический(е) ретиноид(ы) представляет(ют) собой небольшие химические молекулы, которые действуют на рецепторы ретиноевой кислоты (RAR) подобно природному(ым) ретиноиду(ам); примерами синтетических производных соединений являются ацитретин (acitretin), тазаротен (tazarotene), адапален (adapalene) и т.п.

Третиноин (формула I) является одним из природных ретиноидов, и он известен также как полностью транс-ретиноевая кислота. Третиноин одобрен во всем мире в виде дозированных лекарственных форм, таких как гель, крем и т.п., для лечения обыкновенных угрей.



Формула I

Тазаротен (формула II) представляет собой синтетическое производное соединение, которое действует на рецепторы ретиноевой кислоты (RAR) и представляет собой пролекарство, которое посредством быстрой деэстерификации превращается в активную форму, тазаротеновую кислоту.



Формула II

Эти ретиноиды широко используют в различных лекарственных формах для местного применения, преимущество которых заключается в легкости их применения на целевом участке. Как правило, кожные заболевания, такие как угревая сыпь, лечат путем местного применения активных соединений.

Обыкновенные угри являются одним из распространенных кожных заболеваний, которое поражает сальные железы кожи. Маленькие отверстия в коже (поры) соединены с сальными железами под кожей. Эти железы образуют маслянистую субстанцию, называемую кожным салом. Поры кожи соединены с железами через канал, называемый фолликулом. Считается, что угри вызываются множеством факторов, таких как избыточное вырабатывание жира в коже, называемого кожным салом, которое увеличивается под влиянием гормонов. Когда фолликул кожной железы закупоривается, это вызывает воспаление, и соответственно растет пустула. Угри поражают 85-100% людей в какой-то момент их жизни. Наиболее распространенные места нахождения угрей включают лицо, шею, грудь и спину, где расположено большинство сальных желез, что приводит к психологическим и социальным проблемам.

Имеющиеся в настоящее время композиции для лечения угрей включают 1) третиноин для местного применения; 2) клиндамицин (clindamycin) для местного применения, отдельно или в комбинации с третиноином и бензоилпероксидом; 3) пероральный миноциклин (minocycline); 4) адапален для местного применения; 5) тазаротен для местного применения; 6) бензоилпероксид для местного применения отдельно или в сочетании с другими препаратами и т.д. Лечение ретиноидами для местного применения является многообещающей терапией для лечения угрей; однако основным недостатком ретиноидов для местного применения является то, что они могут вызывать раздражение в месте применения. Длительная аппликация ретиноидов для местного применения на кожу пациента вызывает местное раздражение.

Как правило, очищающие композиции для местного применения оказывают сильное влияние на лечение угрей. Очищающее воздействие этих композиций включает устранение грязи и омертвевших клеток кожи, устранение угревых пятен и черных головок, а также предотвращение развития новых угревых папул. Идеальная очищающая композиция для кожи удаляет поверхностные жиры, выделенные из сальных желез, и связанные с ними остатки эпителиальных клеток кожи, не затрагивая природные конститутивные липиды кожи. Большинство композиций для очищения кожи, содержащих детергент/мыло, имеют тенденцию влиять на природную липидную структуру кожи или вызывать сухость кожи, и некоторые

очищающие композиции для лица вызывают ощущение жирной кожи. С другой стороны, терапевтические ретиноиды вызывают раздражение кожи пациента. Эти композиции для очищения кожи предлагают или в виде прозрачных жидкостей или в виде кремов на непрозрачной основе и гелей.

В патенте США 7465461 раскрыт способ повышения влажности или уменьшения сухости с применением композиции для обработки влажной кожи, которая оставляет кожу чистой, но нежирной.

В патенте США 6017398 раскрыт способ лечения угрей посредством кратковременного контакта с ацетиленовым ретиноидом, предпочтительно тазаротеном и родственными соединениями.

В патенте США 6048902 раскрыт способ лечения псориаза посредством кратковременного контакта с ретиноидной композицией для местного нанесения.

В заявке на патент США 2010/0098776 раскрыты жидкие очищающие композиции для тела и лица на основе мыла, содержащие противомикробный компонент. Жидкая композиция на основе мыла усиливает отложение противомикробного компонента в коже.

Обнаружено, что композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, содержащая ретиноидное соединение, вызывает положительную динамику кожных заболеваний, таких как угри или псориаз, путем облегчения как воспаленных, так и невоспаленных поражений, и применение этой композиции обеспечивает большее отложение ретиноидов и меньшее раздражение кожи субъекта. Упомянутая композиция также обладает очищающим свойством, не вызывая сухости кожи и соответственно обеспечивая лучшее соблюдение пациентом режима и схемы лечения. Композиции для местного применения, соответствующие настоящей заявке, представляют собой очищающие композиции для местного применения.

Сущность изобретения

Один из аспектов настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) ретиноидное соединение; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей).

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей).

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутую композицию наносят на пораженный участок кожи и смывают не позднее чем через приблизительно 15 мин; и эта композиция обеспечивает эффективное осаждение на коже ретиноидного(ых) соединения(ий) с меньшим раздражением.

Еще один аспект настоящей заявки имеет отношение к способу применения ретиноидсодержащей композиции для местного применения для лечения кожных заболеваний, таких как угри, розовые угри, псориаз, оптический дерматит и т.п.

Еще один аспект настоящей заявки имеет отношение к способу применения тазаротенсодержащей композиции для местного применения для лечения кожных заболеваний, таких как угри, розовые угри, псориаз, атонический дерматит и т.п.

В другом аспекте настоящей заявки композиции для местного применения представляют собой очищающие композиции для местного применения.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлен график, показывающий влияние количества нанесений на совокупное отложение тазаротена в коже крыс.

На фиг. 2 представлен график, показывающий процент удержания тазаротена в коже новорожденных миниатюрных свиней.

На фиг. 3 представлен график, показывающий процент удержания тазаротеновой кислоты в коже новорожденных миниатюрных свиней.

На фиг. 4А-С показаны структуры родственных веществ тазаротена. На фиг. 4А показана формула III - метил-6-[(4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-6-ил)этинил]никотинат (примесь А). На фиг. 4В показана формула IV - этил-6-[(4,4-диметил-1-оксидо-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-6-ил)этинил]никотинат (примесь В). На фиг. 4С показана 6-[(4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-6-ил)этинил]никотиновая кислота (примесь С).

Описание вариантов осуществления изобретения

Термины "композиция для местного применения", "лекарственная форма для местного применения", "очищающая композиция для местного применения" или подобные термины в настоящей заявке использованы взаимозаменяемо для обозначения композиции, содержащей ретиноидное соединение, в частности тазаротен, предназначенной для местного нанесения. В некоторых вариантах осуществления

настоящей заявки, как подробно описано ниже, упомянутая композиция для местного применения может иметь тенденцию к образованию пены в месте нанесения при ручном воздействии, таком как втирание или массажирование, или применении физического давления, или в случае применения механического устройства.

Термин "очищающая композиция для местного применения" в этом описании имеет отношение к композиции с консистенцией от жидкой до гелеобразной. Этот термин может быть взаимозаменяемо использован с терминами "композиция для очищения кожи", "очищающая композиция для лица" или "очищающая композиция для тела", которые используют для очищения или ополаскивания кожи (лица, волос или тела) для лечения пораженных участков кожи.

Термин "рН-сбалансированная" в этом описании имеет отношение к композиции с рН от приблизительно 4 до приблизительно 7.

Термины "нанесение" или "применение" в этом описании имеют отношение к местному нанесению ретиноидсодержащей композиции для местного применения на пораженные и прилегающие участки кожи путем распределения, или мягкого втирания, или массажирования. Эту композицию смывают сразу же после нанесения, не допуская длительного контакта после нанесения.

Термины "ретиноидное соединение" или "ретиноид" в этом описании означают любые природные или синтетические производные соединения, выбранные из третиноина, тазаротена, тазаротеновой кислоты, адапалена, изотретиноина (isotretinoin) и ацитретина (acitretin). Вышеуказанное активное соединение может быть применено в форме его фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, изомеров, энантиомеров, активных метаболитов и/или их пролекарств.

Термин "кожная(ые) болезнь(и)" в этом описании имеет отношение к любому воспалительному заболеванию кожи, выбранному из обыкновенных угрей, псориаза, розовых угрей, атопического дерматита, морщин на коже, пятнистого поражения кожи лица различной формы и цвета, гиперпигментации, гипопигментации, старения кожи от воздействия светового излучения, папул, пустул, узелкового угревого поражения (как воспаленного, так и невоспаленного) и лентиги.

В этом описании термин "приблизительно", когда речь идет о значении или массе, весе, времени, объеме, концентрации или проценте, означает вариации, в некоторых аспектах $\pm 20\%$, в некоторых аспектах $\pm 10\%$, в некоторых аспектах $\pm 5\%$, в некоторых аспектах $\pm 1\%$, в некоторых аспектах $\pm 0,5\%$ и в некоторых аспектах $\pm 0,1\%$ от указанного количества, поскольку такие вариации являются подходящими для осуществления раскрытого способа.

Термин "композиция на водной основе" в этом описании обозначает композицию, процентное содержание воды в которой составляет по меньшей мере приблизительно 50 мас.% из расчета на конечную массу композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки термин "композиция для местного применения на водной основе" в этом описании означает композицию, содержащую по меньшей мере приблизительно 60 мас.% воды из расчета на конечную массу композиции, или содержащую по меньшей мере приблизительно 70 мас.% воды из расчета на конечную массу композиции, или содержащую по меньшей мере приблизительно 80 мас.% воды из расчета на конечную массу композиции. Упомянутая ретиноидсодержащая композиция для местного применения на водной основе обеспечивает естественное ощущение нежирной кожи, отсутствие сухости и меньшее раздражение кожи.

Термины "активное", "активное соединение" или "активное вещество" в этом описании имеют отношение к основному к ретиноидным соединениям. В некоторых аспектах настоящей заявки эти термины имеют отношение к активному соединению, отличному от ретиноидного соединения, выбранному из группы, включающей бактерицидные соединения, кортикостероиды, противомикробные соединения, антилепротические лекарственные препараты, иммуномодуляторы, противовоспалительные соединения и/или их комбинацию. В одном из конкретных аспектов настоящей заявки одно или несколько активное(ых) соединение(ий) выбраны из бетаметазона, галобетазола, клобетазола, клофазимины, азелаиновой кислоты, дапсона или их комбинации.

Один из аспектов настоящей заявки имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) ретиноидное соединение; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей).

Один из аспектов настоящей заявки имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) ретиноидное соединение; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутую композицию наносят на пораженный участок кожи и смывают не позднее чем через приблизительно 15 мин; и эта композиция обеспечивает эффективное осаждение на коже ретиноидного(ых) соединения(ий) с раздражением, меньшим по сравнению с известными способами обработки ретиноидами.

В другом аспекте настоящей заявки композиции для местного применения представляют собой моющие композиции для местного применения.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к способу применения ретиноидсодержа-

щей композиции для местного применения, включающему распределение, мягкое втирание или массажирование и позволяющему упомянутой композиции оставаться на пораженном участке в течение минимального периода времени, продолжительностью от приблизительно 0 с до приблизительно 0,5 мин, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мин, и смывание с пораженного участка кожи. Упомянутый минимальный период времени составляет менее чем приблизительно 15 мин, или менее чем приблизительно 10 мин, или менее чем приблизительно 5 мин.

В одном из аспектов настоящей заявки ретиноидное соединение выбрано из третиноина, тазаротена, тазаротеновой кислоты, адапалена, изотретиноина или ацитретины.

В другом аспекте настоящей заявки ретиноидное соединение представляет собой смесь любых из вышеуказанных соединений.

В другом аспекте настоящей заявки ретиноидное соединение выбрано из тазаротеновой кислоты, тазаротена или третиноина.

В другом аспекте настоящей заявки ретиноидное соединение представляет собой тазаротен.

В другом аспекте настоящей заявки ретиноидсодержащая композиция для местного применения является вспенивающейся.

В другом аспекте настоящей заявки ретиноидное соединение является тонкоизмельченным с размером частиц порядка нескольких микрометров.

В другом аспекте настоящей заявки ретиноидное соединение в упомянутой композиции для местного применения находится в суспендированной форме.

В другом аспекте настоящей заявки ретиноидное соединение в композиции для местного применения является солюбилизированным.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) ретиноидное соединение; b) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; c) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом по меньшей мере одно активное соединение отличается от ретиноидного(ых) соединения(ий).

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к композиции для местного применения на водной основе, содержащей: а) ретиноидное соединение; b) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; c) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутая композиция для местного применения содержит по меньшей мере приблизительно 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мас.% воды из расчета на общую массу композиции.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержащей пенообразующую добавку в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мас.% из расчета на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержащей пенообразующую добавку в количестве по меньшей мере приблизительно 0,01, 0,1, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0 или 10 мас.% из расчета на общую массу композиции.

В одном из аспектов настоящей заявки пенообразующая добавка выбрана из анионогенных, катионогенных, неионогенных и амфотерных поверхностно-активных веществ.

Один из аспектов настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержащей один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), выбранных из стабилизаторов, жирных спиртов, смягчающих веществ, сложных эфиров жирных кислот, полимеров, хелатных компонентов, альфа-гидроксильных кислот, противораздражающих средств, увлажняющих компонентов, гелеобразующих компонентов, пенообразующих добавок, консервантов, красителей, антиоксидантов и pH-регулирующих компонентов.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, которая является pH-сбалансированной.

В одном из аспектов настоящей заявки вязкость ретиноидсодержащей композиции для местного применения часто варьируется от приблизительно 100сП (0,1 Па·с) до приблизительно 100000 сП (100 Па·с), или от приблизительно 1000 сП (1 Па·с) до приблизительно 80000 сП (80 Па·с), или от приблизительно 1000 сП (100 Па·с) до приблизительно 50000 сП (50 Па·с) при измерении вискозиметром Brookfield DV-II pro со шпинделем для низкой вязкости № 4 при 20 об/мин, и другой диапазон вязкости составляет от приблизительно 40000 сП (40 Па·с) до приблизительно 100000 сП (100Па·с) при измерении вискозиметром Brookfield DV-II pro со шпинделем для низкой вязкости № 4 при 5 об/мин.

Один из аспектов настоящей заявки имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) ретиноидное соединение; b) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; c) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутое по меньшей мере одно противораздражающее средство представляет собой полигидроксикислоту или токоферсол.

Один из аспектов настоящей заявки имеет отношение к использованию полигидроксикислоты в ре-

тиноидсодержащей композиции для местного применения как противораздражающее средство. Упомянутая полигидроксикислота присутствует в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1, 1, 2 или 3 мас.% или от приблизительно 0,01, 0,1, 1 или 2 до приблизительно 3 мас.% из расчета на общую массу композиции и выбрана из группы, которую составляют лактон глюконовой кислоты и лактоны альдоновой кислоты, такие как аллонолактон, альтронолактон, глюконолактон, маннолактон, гулонолактон, идонолактон, галактонолактон и талонолактон.

Один из аспектов настоящей заявки имеет отношение к использованию в ретиноидсодержащей композиции для местного применения комбинации противораздражающих средств, содержащей глюконолактон и токоферсолан.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к способу применения ретиноидсодержащей композиции для местного применения пациентом, включающему: а) встряхивание композиции; б) местное нанесение композиции на пораженный участок кожи на период времени продолжительностью от приблизительно 0 с до приблизительно 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мин; и с) смывание упомянутой композиции с пораженного участка водой или приемлемым растворителем, при этом упомянутым способом ретиноид осаждают на пораженном участке кожи. Упомянутый минимальный период времени составляет менее чем приблизительно 15 мин, или менее чем приблизительно 10 мин, или менее чем приблизительно 5 мин.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к применению ретиноидсодержащей композиции для местного применения на пораженных участках кожи пациента, включая, но без ограничения ими, лицо, шею, верхнюю часть грудной клетки, спину или любые участки кожи с самой плотной совокупностью сальных фолликулов.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к способу лечения кожных заболеваний с использованием ретиноидсодержащей композиции для местного применения.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к способу лечения кожных заболеваний путем применения композиции для местного применения, содержащей: а) ретиноидное соединение; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей).

В одном из аспектов настоящей заявки кожное заболевание выбрано из угрей, розовых угрей, псориаза, атопического дерматита, морщин на коже, пятнистого поражения кожи лица различной формы и цвета, гиперпигментации, гипопигментации, старения кожи от воздействия светового излучения, папул, пустул, узелкового угревого поражения (как воспаленного, так и невоспаленного) и лентиго.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к способу лечения кожных заболеваний путем применения композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутое кожное заболевание выбрано из угрей, розовых угрей, псориаза, атопического дерматита, морщин на коже, пятнистого поражения кожи лица различной формы и цвета, гиперпигментации, гипопигментации, старения кожи от воздействия светового излучения, папул, пустул, узелкового угревого поражения (как воспаленного, так и невоспаленного) и лентиго.

В конкретном аспекте настоящая заявка имеет отношение к способу лечения угрей путем применения композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутую композицию наносят на пораженный участок кожи и смывают не позднее чем через приблизительно 15 мин, и эта композиция обеспечивает эффективное осаждение тазаротена на коже с меньшим раздражением.

В конкретном аспекте настоящая заявка имеет отношение к способу лечения псориаза путем применения композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутую композицию наносят на пораженный участок кожи и смывают не позднее чем через приблизительно 15 мин, и эта композиция обеспечивает эффективное осаждение тазаротена на коже с меньшим раздражением.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к композиции для местного применения на водной основе, содержащей а) ретиноидное соединение; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутое ретиноидное соединение выбрано из тазаротена, третиноина и адапалена.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к композиции для местного применения на водной основе, содержащей а) ретиноидное соединение; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку, выбранную из лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, лаурилсаркозината натрия и лаурилсульфата натрия; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), выбранных из смягчающих веществ, антиоксидантов, солюбилизаторов, модификаторов вязкости, стабилизаторов,

pH-регулирующих компонентов, консервантов, жирных спиртов, сложных эфиров и полимеров жирных кислот и увлажняющих компонентов, при этом упомянутая композиция содержит по меньшей мере приблизительно 60 мас.% воды из расчета на конечную массу композиции.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к композиции для местного применения на водной основе, содержащей: а) от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мас.% тазаротена или его фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров; б) от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 мас.% пенообразующих добавок, выбранных из лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, лаурилсаркозината натрия и лаурилсульфата натрия или их смесей; в) от приблизительно 0,01% до приблизительно 3 мас.% по меньшей мере одного противораздражающего средства, выбранного из полигидроксикислот и токоферсолана или их смесей; и г) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнителей(ей), выбранных из смягчающих веществ, антиоксидантов, стабилизаторов, pH-регулирующих компонентов, консервантов, жирных спиртов, сложных эфиров и полимеров жирных кислот и увлажняющих компонентов, при этом упомянутая композиция содержит по меньшей мере приблизительно 60 мас.% воды из расчета на конечную массу композиции.

В одном из аспектов настоящей заявки ретиноидсодержащая композиция для местного применения имеет отношение к композициям для очищения кожи, предназначенным для смывания эпителиальных клеток кожи, маслянистых веществ, кожного сала и омертвевших клеток с пораженного участка кожи, и упомянутая ретиноидсодержащая композиция для местного применения может быть нанесена на пораженный участок кожи и смыта не позднее чем через период времени продолжительностью от приблизительно 0 с до приблизительно 15 мин, и упомянутая композиция содержит: а) один или несколько ретиноидов; б) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и в) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнителей(ей); при этом упомянутая композиция обеспечивает удержание терапевтически эффективного количества ретиноида в коже с меньшим раздражением.

В другом аспекте настоящей заявки ретиноидсодержащая композиция для местного применения имеет отношение к композициям для очищения кожи, предназначенным для смывания эпителиальных клеток кожи, маслянистых веществ, кожного сала и омертвевших клеток с пораженного участка кожи, и упомянутая ретиноидсодержащая композиция для местного применения может быть нанесена на пораженный участок кожи и смыта не позднее чем через период времени продолжительностью от приблизительно 0 с до приблизительно 15 мин, и упомянутая композиция содержит: а) тазаротен; б) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и в) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнителей(ей); при этом упомянутая композиция обеспечивает удержание терапевтически эффективного количества ретиноида в коже с меньшим раздражением.

В одном из аспектов настоящей заявки композиция для местного применения содержит: а) тазаротен; б) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и в) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнителей(ей); при этом упомянутая композиция может быть смыта не позднее чем через период времени продолжительностью от приблизительно 0 с до приблизительно 15 мин; упомянутая композиция также обеспечивает эффект очищения кожи в результате смывания эпителиальных клеток кожи, маслянистых веществ, кожного сала и омертвевших клеток с пораженного участка кожи, и удержание терапевтически эффективного количества ретиноида в коже с меньшим раздражением.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки ретиноидсодержащая композиция для местного применения обладает более высоким сродством к коже, демонстрируя тем самым большее количество отложений ретиноида(ов) в коже. Дополнительно или как альтернатива в некоторых вариантах осуществления настоящей заявки ретиноидное(ые) соединение(я) суспендировано(ы) в композиции, при этом упомянутая композиция представляет собой эмульсию типа масло-в-воде или вода-в-масле.

В одном из аспектов настоящей заявки ретиноидное(ые) соединение(я) в композиции для местного применения осаждают(ют)ся и захватывают(ют)ся порами кожи при нанесении упомянутой композиции для местного применения. В другом аспекте настоящей заявки осажденные ретиноидные соединения не смываются при последующем мытье и имеют тенденцию к высвобождению лекарственного средства даже после мытья.

Один из аспектов настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержание воды в которой составляет от приблизительно 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 мас.% до приблизительно 95 мас.% из расчета на общую массу композиции. Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержание воды в которой составляет от приблизительно 30 мас.% до приблизительно 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 мас.% из расчета на общую массу композиции.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержание воды в которой составляет от приблизительно 50 мас.% до приблизительно 90 мас.% из расчета на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки размер частиц ретиноидного(ых) соединения(ий) является одним из важнейших аспектов настоящей заявки. Частицы ретиноидного(ых) соединения(ий) меньшего размера имеют тенденцию к демонстрации большего осаждения на коже/удержания кожей. Однако степень осаждения ретиноидного(ых) соединения(ий) также зависит от

характера композиции.

Очищающий эффект ретиноидсодержащей композиции для местного применения оптимизирован. Если очищающий эффект ретиноидсодержащей композиции для местного применения высок, осаждение лекарственного средства может быть низким из-за вытеснения ранее осажденного лекарственного средства. В вариантах осуществления настоящей заявки, раскрытых в этом описании, было обнаружено, что осаждение лекарственного средства линейно возрастает с увеличением количества промываний, тогда как в некоторых композициях первоначальное осаждение лекарственного средства непрерывно снижается с увеличением количества промываний. Было обнаружено, что совокупное осаждение лекарственного средства в коже является функцией очищающего действия композиции, которое оптимизировано для поддержания эффективного уровня лекарственного средства в коже пациента.

Сродство к коже, проявляемое композицией, подтверждает, что композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, откладывает ретиноидное соединение в коже независимо от размера его частиц.

Один из аспектов настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержащей один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), выбранных из стабилизаторов, солюбилизаторов, растворителей, противораздражающих средств, жирных спиртов, смягчающих веществ, сложных эфиров жирных кислот, полимеров, хелатных компонентов, альфа-гидроксильных кислот, полигидроксильных кислот, увлажняющих компонентов, гелеобразующих компонентов, пенообразующих добавок, консервантов, красителей, антиоксидантов и pH-регулирующих компонентов.

В одном из аспектов настоящей заявки ретиноидсодержащая композиция для местного применения может быть в виде лосьона, геля, крема, суспензии, пены, мыла или спрея.

В одном из аспектов ретиноидсодержащая композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, может быть в виде лосьона.

Согласно одному или нескольким вариантам осуществления настоящей заявки, раскрытому(ым) в этом описании, количество ретиноидного(ых) соединения(ий), используемое согласно настоящей заявке, может составлять от приблизительно 0,001 мас.% до приблизительно 0,01, 0,1%, 1, 2, 3, 4 или 5 мас.%, от приблизительно 0,001, 0,01, 0,1, 1, 2, 3 или 4 мас.% до приблизительно 5 мас.% из расчета на общую массу композиции. В одном из аспектов настоящей заявки количество ретиноидного(ых) соединения(ий) в композиции составляет от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 0,1 мас.% из расчета на общую массу композиции. В одном из аспектов настоящей заявки количество ретиноидного(ых) соединения(ий) в композиции составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мас.% из расчета на общую массу композиции.

Имеющиеся в продаже композиции для местного применения, содержащие ретиноид, обычно наносят один раз в день перед сном, и эти композиции оставляют на коже в течение длительного периода времени, что вызывает значительное раздражение кожи пациента. Из-за химической природы ретиноидных соединений композиция для местного применения, содержащая ретиноидное соединение, имеет тенденцию вызывать раздражение кожи, что хорошо задокументировано в известных источниках информации, и, кроме того, было обнаружено, что раздражение кожи, вызванное ретиноидными соединениями, непосредственно коррелирует с их эффективностью. Более низкая концентрация ретиноидного(ых) соединения(ий) демонстрирует меньшую эффективность и меньшее раздражение кожи. Следовательно, предложенная ретиноидсодержащая композиция для местного применения разработана так, что она улучшает осаждение ретиноидного(ых) соединения(ий) на коже, чтобы обеспечить требуемую эффективность и меньшее раздражение. Эти композиции пригодны к полному смыванию сразу же после нанесения, благодаря чему они обеспечивают лучшее соблюдение пациентом режима и схемы лечения.

Противораздражающие средства часто используют взаимоаменяемо с влагоудерживающими веществами/увлажняющими компонентами. Эти наполнители, как правило, оказывают успокаивающее воздействие при сухости кожи, вызванной пенообразующими добавками. Влагоудерживающее(ие) вещество(а) и увлажняющий(ие) компонент(ы) выбраны из (но без ограничения ими) мочевины, глицериновых полигидроксикислот и лактата аммония. В конкретном варианте осуществления настоящей заявки, раскрытом в этом описании, полигидроксикислота (РНА) композиции для местного применения является одним из критических дерматологических наполнителей. Эти полигидроксикислоты представляют собой альфа-гидроксильные кислоты с несколькими гидроксильными группами и действуют как увлажняющие компоненты и противораздражающие средства. Полигидроксикислота выбрана из лактонов глюконовой кислоты и лактонов альдоновой кислоты, таких как аллонолактон, альтронолактон, глюконолактон, маннолактон, гулонолактон, идонолактон, галактонолактон и талонолактон, РНА представляет собой глюконо-дельта-лактон (глюконолактон). Глюконолактон встречается в естественном состоянии и используется в косметических композициях как увлажняющий компонент и влагоудерживающее вещество. РНА используют в композициях, соответствующей настоящей заявке, в диапазоне от приблизительно 0,01, 0,1, 1 или 2 мас.% до приблизительно 3 мас.%, от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 0,1, 1, 2 или 3 мас.% или менее чем 3 мас.% из расчета на общую массу композиции.

В патентах США 6036963 и 5654340 раскрыт глюконолактон как средство для лечения морщин на

коже и противораздражающее средство, однако в этих документальных источниках не раскрыт глюконолактон в диапазоне от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 3 мас.% из расчета на общую массу композиции. В частности, в патенте США 6036963 раскрыто по меньшей мере 3-8 мас.% глюконолактона как противораздражающее средство. В предложенной заявке глюконолактон, один или в комбинации с токоферсоланом, демонстрирует сильное противораздражающее свойство. Токоферсолан представляет собой полиэтиленгликолевое производное соединения α -токоферола и является водорастворимым. Токоферсолан использован как дополнение к витамину Е и антиоксидант в вариантах фармацевтического применения. Процентное массовое соотношение глюконолактона и токоферсолана составляет от 0,001:1 до 1:0,001 из расчета на общую массу композиции или от 0,1:1 до 1:0,1 из расчета на общую массу композиции. В одном из аспектов настоящей заявки процентное массовое соотношение глюконолактона и токоферсолана составляет 1:2 из расчета на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки пенообразующие добавки являются важными компонентами ретиноидсодержащих композиций для местного применения и придают композициям для местного применения очищающее свойство. Эти пенообразующие добавки могут быть использованы отдельно или в комбинации. Часто термины "пенообразующая добавка", и/или "поверхностно-активное вещество", и/или "эмульгирующий компонент" используются взаимозаменяемо и обычно описываются на основе гидрофильно-липофильного баланса (HLB). Шкала HLB имеет диапазон от 1 (полностью липофильная(ое),(ый)) до 20 (полностью гидрофильная(ое),(ый)) и хорошо известна в данной области; однако эта шкала не ограничена значениями HLB, например лаурилсульфат натрия имеет значение HLB 40. В этой заявке термин "пенообразующая добавка" обычно используется для охвата всех упомянутых терминов, как описано выше, и взаимозаменяемо используется с термином "поверхностно-активное вещество".

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки пенообразующая(ие) добавка(и), используемая(ые) в этой заявке, может(ут) представлять собой амфифильные или гидрофильные вещества или поверхностно-активные вещества. В одном из аспектов пенообразующая(ие) добавка(и), используемая(ые) в настоящей заявке, выбрана(ы) из (однако без ограничения ими) лаурилсульфата натрия, лаурилсульфата аммония, диоктилсульфосукцината натрия, додецилбензолсульфоната натрия, додецилсульфата натрия, лаурилсульфата калия; лаурет сульфосукцината динатрия, лауроилсаркозината натрия, глицеридов, таких как каприловые/каприновые глицериды ПЭГ-6, бетаинов, таких как кокамидпропилбетаин; этоксилатов, таких как ПЭГ-10 соевый стерол, амидов, таких как кокамид DEA, миристиамид DEA или дистеарат и простые эфиры ПЭГ-20 метилглюкозы, миретсульфата натрия, стеарата натрия, стеарилового спирта, цетилового спирта, олеилового спирта, цетостеарилового спирта, полоксамера, полисорбата, сорбитанмоностеарата, сорбитантристеарата. Другие приемлемые пенообразующие добавки дополнительно или альтернативно включают (но без ограничения ими) гидрофильные поверхностно-активные вещества, такие как моноолеат ПЭГ-400, моностеарат ПЭГ-400, олеат калия, олеат натрия, монолаурат полиоксиэтиленсорбитана (Твин 20), монолаурат полиоксиэтиленсорбитана (Твин 21), монопальмитат полиоксиэтиленсорбитана (Твин 40), моностеарат полиоксиэтиленсорбитана (Твин 60), моностеарат полиоксиэтиленсорбитана (Твин 61), тристеарат полиоксиэтиленсорбитана (Твин 65), моноолеат полиоксиэтиленсорбитана (Твин 80), моноолеат полиоксиэтиленсорбитана (Твин 81), триолеат полиоксиэтиленсорбитана (Твин 85), кокабетаин, лауретсульфат аммония и лаурилсульфат натрия, или одну или несколько пенообразующих добавок, выбранных из детергентов, мыл, которые имеют тенденцию пениться при контакте с водой.

Настоящая заявка имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержащей пенообразующую добавку в диапазоне от приблизительно 0,01, 0,1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 мас.% до приблизительно 10 мас.%, или от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 0,1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мас.% из расчета на общую массу композиции, или в диапазоне от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 7 мас.% из расчета на общую массу композиции. В конкретных вариантах осуществления настоящей заявки, раскрытых в этом описании, концентрация пенообразующей(их) добавки(ок) является одной из важнейших частей изобретения, поскольку выбор и концентрация пенообразующей добавки влияют на очищающий эффект композиции для местного применения. Некоторые пенообразующие добавки имеют тенденцию к изменению целостности рогового слоя (SC), тем самым причиняя сухость и раздражение коже. Увлажняющий(ие) компонент(ы)/смягчающее(ие) вещество(а) уравновешивает(ют) действие пенообразующих добавок. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящей заявки пенообразующую добавку используют в количестве от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 7 мас.% из расчета на общую массу композиции, и пенообразующая добавка, соответствующая настоящей заявке, не вызывает чрезмерной сухости кожи и не нарушает целостности рогового слоя.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества, соответствующие настоящей заявке, могут быть неионогенными, катионогенными, анионогенными, амфотерными или цвиттер-ионными. Примеры приемлемых поверхностно-активных веществ охватывают, но без ограничения ими, кокоамфодиацетат динатрия, оксиэтиленированный глицерилкокоат (7 EO), ПЭГ-20 гексадецилсукцинат, ПЭГ-15 стеариловый простой эфир, полиоксил 20 цетостеариловый простой эфир, полипропиленгликоль (ППГ) стеарило-

вый простой эфир, такой как ППГ-11 стеариловый простой эфир и ППГ-15 стеариловый простой эфир, Arlamol E, моноэтаноламидмоносульфосукцинатные соли рицинолеиновой кислоты, оксиэтилированный гидрогенизированный рицинолеиновый триглицерид, содержащий 60 единиц этиленоксида, такой как продукты, поставляемые в продажу компанией BASF под торговыми марками Cremophor® RH 60 или Cremophor® RH40 (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло), полимеры, такие как полочсамеры, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, "нетвердые" жирные вещества при комнатной температуре (то есть при температуре в интервале от приблизительно 20 до 35°C), такие как кунжутное масло, масло сладкого миндаля, масло косточек абрикоса, подсолнечное масло, пальмитат октоксиглицерила (или пальмитат 2-этилгексилглицерилового простого эфира), бегенат октоксиглицерила (или бегенат 2-этилгексилглицерилового простого эфира), диоктиладипат и сложные эфиры тартаровой кислоты с двумя молекулами спиртов с разветвленной цепью. Сложные эфиры сорбитана и жирных кислот представляют собой ряд смесей неполных эфиров сорбита и его моно- и диангидридов с жирными кислотами. Сложные эфиры сорбитана охватывают продукты, имеющиеся в продаже под торговыми марками Arlacel® 20, Arlacel 40, Arlacel 60, Arlacel 80, Arlacel 83, Arlacel 85, Arlacel 987, Arlacel C, ПЭГ-6 стеарат, гликольстеарат и ПЭГ-32 стеарат (Tefose® 63), ПЭГ-6 стеарат и ПЭГ-32 стеарат (Tefose® 1500), а также любые их смеси. Другую группу эмульгаторов, которые могут быть использованы в эмульсиях, представляют собой полиэтиленгликолевые простые эфиры стеариновой кислоты. Примерами полиэтиленгликолевых простых эфиров стеариновой кислоты являются стеарет-2, стеарет-4, стеарет-6, стеарет-7, стеарет-10, стеарет-11, стеарет-13, стеарет-15, стеарет-20, полиэтиленгликолевые простые эфиры стеаринового спирта (стеарет-21), а также любые их смеси. Другие эмульгирующие компоненты охватывают лаурилсульфат натрия, цетилтриалкиламмоний бромид, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот и любые их смеси.

Неионогенные поверхностно-активные вещества охватывают те из них, которые могут быть в широком смысле определены как продукты конденсации длинноцепочных спиртов, например, C₈₋₃₀ спиртов, с сахаром или полимерами крахмала, то есть гликозиды. Различные сахара охватывают, но без ограничения ими, глюкозу, фруктозу, маннозу и галактозу, и различные длинноцепочечные спирты охватывают, но без ограничения ими, дециловый спирт, цетиловый спирт, стеариловый спирт, лауриловый спирт, миристиловый спирт, олеиловый спирт и т.п.

Другие полезные неионогенные поверхностно-активные вещества охватывают продукты конденсации алкиленоксидов с жирными кислотами, такими как алкиленоксидные сложные эфиры жирных кислот. Другими неионогенными поверхностно-активными веществами являются продукты конденсации алкиленоксидов с 2 моль жирных кислот, такие как алкиленоксидные сложные диэфиры жирных кислот.

Примеры амфотерных и цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ охватывают те из них, которые могут быть в широком смысле описаны как производные соединения алифатических вторичных и третичных аминов, в которых алифатический радикал может быть прямой или разветвленной цепью, при этом один из алифатических заместителей содержит приблизительно от 8 атомов углерода до приблизительно 22 атомов углерода и один содержит анионную водосолюбилизирующую группу, например карбоксильную, сульфатную, сульфатную, фосфатную или фосфонатную. В одном из аспектов настоящей заявки поверхностно-активные вещества охватывают алкилиминоацетаты, иминодиалканоаты и аминокананоаты, производные соединения имидазолина и аммония. Другие приемлемые амфотерные и цвиттер-ионные поверхностно-активные вещества охватывают бетаины, сультаины, гидроксисультаины, алкилсаркозинаты и алканолсаркозинаты.

Композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, может содержать один или несколько растворитель(ей), которые охватывают полиолы, также как глицерин, пропиленгликоль, гексиленгликоль, диэтиленгликоль, n-алканоли пропиленгликоля, терпены, дитерпены, тритерпены, терпенолы, лимонен, терпенол, 1-ментол, диоксолан, этиленгликоль, другие гликоли, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO), диметилформамид, метилдодецилсульфоксид, диметилацетамид, моноолеат этоксилированных глицеридов (с 8-10 единицами этиленоксида), азон-(1-додецилазациклопентан-2-он), 2-(n-нонил)-1,3-диоксолан, сложные эфиры, такие как изопропилмиристат/пальмитат, этилацетат, бутилацетат, метилпропионат, каприновые/каприловые триглицериды, октилмиристат, додецилмиристат; жирный спирт/кислоты или его сложные эфиры, такие как олеиловый спирт, цетиловый спирт, миристиловый спирт, стеариловый спирт, лауриловый спирт, лауриновая кислота, кетоны лауриллактата; амиды, такие как ацетамид, олеаты, такие как триолеин; различные алкановые кислоты, такие как каприловая кислота; лактамные соединения, такие как азон; алканоли, такие как этанол; диалкиламиноацетаты, их смеси.

В одном из аспектов настоящей заявки композиция для местного применения содержит ретиноидное(ые) соединение(я) в солюбилизированной форме, при этом упомянутое(ые) ретиноидное(ые) соединение(я) солюбилизировано(ы) в одном или нескольких растворителе(ях), как указано выше.

В одном из аспектов настоящей заявки композиция для местного применения является вспенивающейся. Вспениваемость композиции известна как способность к пенообразованию, то есть тенденция композиции для местного применения к образованию пены, необходимой для очищения от грязи, или

маслянистого вещества, или кожного сала на коже, что обеспечивает расслабляющее ощущение вспенивания при мытье и приятное соприкосновение во время ополаскивания или после высыхания, в отличие от детергентов для промышленного использования.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции для местного применения способны образовывать пену при приложении ручного давления, такого как втирание композиции на месте нанесения на кожу или растирание композиции на месте нанесения.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки композиции для местного применения содержат одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB, которое обеспечивает пенообразование при втирании на месте нанесения, например HLB больше чем приблизительно 10.

Ретиноидсодержащая композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, может содержать один или несколько загустителей, выбранных из (но без ограничения ими) карбомеров, поливинилпирролидона, камеди белой акации, поливинилового спирта, сшитого полиакрилатного полимера, гуаровой камеди, камеди плодов рожкового дерева, полисахаридов и полимеров целлюлозы, таких как карбоксиметилцеллюлоза, метоцел (НРМС), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и их смеси.

Ретиноидсодержащая композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, может содержать один или несколько рН-регулирующих компонентов, выбранных из (но без ограничения ими) гидроксида кальция, гидроксида натрия, гидроксида калия и аминов, таких как триэтанолламин. В одном из вариантов осуществления настоящей заявки рН-регулирующим компонентом является триэтанолламин (также известный как тролламин).

Термин "смягчающие вещества" использован для обозначения веществ, которые смягчают и успокаивают кожу. Их применяют для коррекции сухости и чешуйчатости кожи. Ретиноидсодержащая композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, может содержать одно или несколько смягчающее(их) вещество (веществ), выбранных из (но без ограничения ими) масел природного происхождения, таких как миндальное масло, кокосовое масло, оливковое масло, пальмовое масло, арахисовое масло и т.п., жирных кислот, таких как лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота и стеариновая кислота, сложных эфиров одноатомных спиртов и жирных кислот, таких как этиллаурат, изопропиллаурат, этилмиристат, н-пропилмиристат, изопропилмиристат, этилпальмитат, изопропилпальмитат, метилпальмитат, метилстеарат, этилстеарат, изопропилстеарат, бутилстеарат, изобутилстеарат, амилстеарат и изоамилстеарат, гликолей, таких как этиленгликоль, диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль, разветвленных алифатических спиртов, таких как лауриловый спирт, миристиловый спирт и стеариловый спирт, и смесей жирных спиртов, содержащих цетиловый и стеариловый спирты, такие как цетеариловый спирт, минеральное масло и любые их комбинации.

Термин "антиоксиданты" использован для обозначения веществ, которые ингибируют окисление или подавляют реакции, активируемые кислородом или пероксидами. Антиоксиданты, особенно липидорастворимые антиоксиданты, могут всасываться клеточной мембраной, чтобы нейтрализовать радикалы кислорода и тем самым защитить мембрану. Ретиноидсодержащая композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, может содержать один или несколько антиоксидантов, выбранных из (но без ограничения ими) аскорбиновой кислоты (витамин С), глутатиона, липоевой кислоты, мочевиной кислоты, каротинов, α -токоферола (витамин Е), токоферсолана, убихинола, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, натрия бензоата, пропилгаллата (PG, E310) трет-бутилгидрохинона. Количество антиоксиданта может составлять от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% из расчета на общую массу композиции.

Термин "консервант" обозначает природное или синтетическое химическое вещество, которое добавляют к продуктам для предотвращения разложения вследствие микробного роста или нежелательных химических изменений. Консерванты, желательно, могут быть включены в композицию для защиты от роста потенциально вредных микроорганизмов. Несмотря на то, что микроорганизмы имеют тенденцию к росту в водной фазе, они могут также находиться в гидрофобной или масляной фазе, Ретиноидсодержащая композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, может содержать один или несколько консервантов, выбранных из (но без ограничения ими) метилпарабена, пропилпарабена, бензилового спирта, хлоркрезола, хлорида бензалкония, хлорида цетримония, эдетата натрия, борной кислоты, сорбиновой кислоты, сорбата калия, бензоата натрия, метилхлоризотиазолинона, метилизотиазолинона, диазолидинилмочевины, имидазолидинилмочевины и любых их смесей. Количество консерванта может составлять от приблизительно 0,25 мас.% до приблизительно 2,5, 5, 10, 15, 20 или 25 мас.% из расчета на общую массу композиции.

В одном из аспектов настоящей заявки ретиноидсодержащая композиция для местного применения факультативно содержит хелатный компонент. Хелатные компоненты выбраны из (но без ограничения ими) этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), диаммониевой соли EDTA, динатриевой соли EDTA, динатрийкальциевой соли EDTA, H-EDTA, TEA-EDTA, тетралатриевой соли EDTA, трикальциевой соли EDTA, тринатрийфосфата, диаммонийцитрата, галактаровой кислоты, галактуроновой кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, гуминовой кислоты, циклодекстрина, цитрата кальция, калиевой

соли этилендиаминтетра(метиленфосфорной кислоты) (EDTMP), цитрата натрия, натриевой соли EDTMP и т.п., и любых их смесей.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения на водной основе, содержащей а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутая композиция для местного применения содержит по меньшей мере приблизительно 60 мас.% воды из расчета на общую массу композиции.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутое по меньшей мере одно противораздражающее средство представляет собой полигидроксикислоту или токоферсолан.

Другой аспект настоящей заявки имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутое по меньшей мере одно противораздражающее средство представляет собой глюконолактон или токоферсолан.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к ретиноидсодержащей композиции для местного применения на водной основе, содержащей а) от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 1 мас.% тазаротена или его фармацевтически приемлемых солей или сложных эфиров; б) от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 7 мас.% пенообразующих добавок, выбранных из лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, лаурилсаркозината натрия и лаурилсульфата натрия или их смесей; с) от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 3 мас.% полигидроксикислоты как противораздражающего средства; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), выбранных из смягчающих веществ, антиоксидантов, солюбилизаторов, модификаторов вязкости, стабилизаторов, pH-регулирующих компонентов, консервантов, жирных спиртов, сложных эфиров и полимеров жирных кислот и увлажняющих компонентов, при этом упомянутая композиция содержит по меньшей мере приблизительно 60 мас.% воды из расчета на конечную массу композиции.

В одном из аспектов настоящего изобретения ретиноидсодержащая композиция для местного применения обеспечивает эффективное количество тазаротена в слое кожи, при этом упомянутая композиция для местного применения обеспечивает концентрацию тазаротена от 0,01 до 10 мкг в слое кожи, который содержит эпидермис и/или дерму. Упомянутая ретиноидсодержащая композиция для местного применения, соответствующая настоящей заявке, обеспечивает более высокую концентрацию тазаротена в слое эпидермиса по сравнению со слоем дермы.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки композиция для местного применения содержит тазаротен, который осаждается в пораженной области кожи при концентрации больше чем 0,1% геля для местного применения TAZORAC.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция для местного применения содержит тазаротен и/или его фармацевтически приемлемые соли, при этом тазаротен суспендирован в композиции. В одном из аспектов настоящего изобретения тазаротен находится в тонкоизмельченной форме с размером частиц порядка нескольких микрометров. В другом аспекте размер частиц тонкоизмельченного тазаротена с размером частиц порядка нескольких микрометров имеет D90 менее чем приблизительно 70 мкм, или D90 составляет от приблизительно 5 мкм до приблизительно 60 мкм, или D90 составляет приблизительно 10 мкм. В еще одном аспекте размер частиц тонкоизмельченного тазаротена с размером частиц порядка нескольких микрометров имеет D50 менее чем приблизительно 500 мкм, или D50 составляет от приблизительно 50 мкм до приблизительно 100 мкм, или D50 составляет приблизительно 10 мкм.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения содержит тазаротен и/или его фармацевтически приемлемые соли, при этом тазаротен находится в суспендированной форме. В конкретном аспекте настоящего изобретения упомянутая композиция является сбалансированной по pH и стабильной. В другом аспекте настоящего изобретения тазаротен имеет тенденцию растворяться при pH ниже 3, что вызывает деградацию.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к стабильной ретиноидсодержащей композиции для местного применения. Термин "стабильный" в этом описании имеет отношение к физической стабильности и/или химической стабильности активного вещества в композиции, при этом изменения в значениях анализа лекарственного препарата и/или содержания примесей составляют менее чем приблизительно 5% во время исследования стабильности композиции при хранении при 25°C и относительной влажности (RH) 60%, или при 30°C и относительной влажности 65%, или при 40°C и относительной влажности 75% для периодов времени длительностью 3, 6, 12, 18 или 24 месяца.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения содержит тазаротен и факультативно содержит одно или несколько родственное(ых) вещество(веществ), таких как

примесь А (метил-6-[(4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-6-ил)этинил]никотинат) в количествах не больше чем приблизительно 0,1%; примесь В (этил-6-[(4,4-диметил-1-оксидо-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-6-ил)этинил]никотинат) в количествах не больше чем приблизительно 2%; примесь С (6-[(4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-6-ил)этинил] никотиновая кислота) в количествах не больше чем приблизительно 0,1%. Вышеуказанные предельные уровни содержания примесей выражены в процентах от указанного на этикетке содержания основного лекарственного средства в композиции для местного применения.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу лечения кожных заболеваний ретиноидсодержащей композицией для местного применения, который включает: а) встряхивание композиции; б) местное нанесение композиции на пораженный участок кожи на период времени продолжительностью от приблизительно 0 с до приблизительно 15 мин; и с) смывание упомянутой композиции с пораженного участка водой или приемлемым растворителем. В одном из аспектов упомянутый минимальный период времени составляет от приблизительно 30 с до приблизительно 10 мин. В одном из аспектов упомянутый минимальный период времени составляет от приблизительно 30 с до приблизительно 5 мин.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу лечения угрей у пациента, нуждающегося в этом, который включает местное применение ретиноидсодержащей композиции для местного применения, соответствующей настоящей заявке, при этом упомянутая композиция вводит эффективное количество ретиноидного(ых) соединения(ий) на кожу.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу лечения обыкновенных угрей у пациента, нуждающегося в этом, который включает местное применение композиции для местного применения, содержащей: а) от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 1 мас.% тазаротена или его фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров; б) от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 7 мас.% пенообразующих добавок, выбранных из лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, лаурилсаркозината натрия и лаурилсульфата натрия или их смесей; с) от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 3 мас.% противораздражающего средства, выбранного из полигидроксикислот; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), выбранных из смягчающих веществ, антиоксидантов, солюбилизаторов, модификаторов вязкости, стабилизаторов, рН-регулирующих компонентов, консервантов, жирных спиртов, сложных эфиров и полимеров жирных кислот и увлажняющих компонентов.

Другой аспект настоящего изобретения имеет отношение к способу получения ретиноидсодержащей композиции для местного применения, который включает этапы: 1) получение ретиноидсодержащей дисперсии, который включает смешивание ретиноидного соединения с пенообразующей добавкой и водой; 2) получение эмульсии смешиванием водной фазы и масляной фазы при гомогенизации; 3) получение композиции смешиванием ретиноидсодержащей дисперсии и эмульсии при гомогенизации; 4) и регулирование рН ретиноидсодержащей композиции для местного применения, используя приемлемый рН-регулирующий компонент в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 7.

Один из аспектов настоящего изобретения также предусматривает способ получения ретиноидсодержащей композиции для местного применения, подлежащей заполнению в любое приемлемое дозирующее устройство. В одном из аспектов настоящего изобретения способ получения ретиноидсодержащей композиции для местного применения включает этапы: 1) получение водной фазы, включающее смешивание а) достаточного количества воды, б) влагоудерживающего вещества и/или увлажняющего компонента, с) консерванта(ов), d) пенообразующей добавки и других приемлемых наполнителей при необходимой температуре при гомогенизации, при этом следует соблюдать осторожность во избежание образования пены во время гомогенизации; 2) получение масляной фазы, включающее смешивание растворителем факультативно со смягчающими веществами, липидорастворимыми антиоксидантами и т.п., при заданной температуре при гомогенизации; 3) получение эмульсии, включающее смешивание водной фазы этапа 1 и масляной фазы этапа 2 при заданной температуре при гомогенизации и факультативно регулирование рН до заданного уровня; 4) получение дисперсии, содержащей лекарственное вещество, включающее смешивание а) ретиноида, б) пенообразующей добавки и с) воды при заданной температуре при гомогенизации; и 5) получение композиции смешиванием дисперсии лекарственного средства этапа 4 и эмульсии этапа 3 при заданной температуре при гомогенизации и доведением рН до заданного уровня.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения содержит по меньшей мере одну масляную фазу и одну гидрофильную фазу. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящей заявки композиция для местного применения представляет собой двухфазную композицию, такую как эмульсия типа "масло-в-воде" или эмульсия типа "вода-в-масле", или суспензия, или суспензионный гель, или однофазную композицию, такую как суспензия или суспензионный гель.

В одном из аспектов настоящего изобретения масляная фаза композиции для местного применения содержит одно или несколько несмешиваемое(ых) с водой вещество (веществ), которое(ые) может(ут) действовать как смягчающее вещество. Приемлемые несмешиваемые с водой вещества, которые могут быть использованы согласно настоящей заявке, выбраны из (но без ограничения ими) растительных масел, производных растительных масел, среднецепочечных триглицеридов (природных/выделенных из

природного источника или синтетических), витамина Е или его производных, несмешиваемых с водой смягчающих веществ, жирных спиртов и т.п. или их смесей. Жирные спирты выбраны из (но без ограничения ими) лаурилового спирта, стеарилового спирта, цетостеарилового спирта, цетилового спирта, олеилового спирта или их смесей. Растительные масла выбраны из (но без ограничения ими) соевого масла, кукурузного масла, сафлорового масла, кунжутного масла, оливкового масла, касторового масла или их смеси. Среднецепочечные триглицериды представляют собой среднецепочечные жирные кислоты, эстерифицированные глицеридами, которые выбраны из (но без ограничения ими) каприновых/каприловых триглицеридов.

В другом аспекте настоящего изобретения масляная фаза предложенной композиции для местного применения взаимозаменяемо упоминается как смягчающие вещества. В другом аспекте настоящей заявки композиция для местного применения без активного вещества взаимозаменяемо упоминается как композиция на основе смягчающего вещества или смягчающее вещество-носитель.

В одном из аспектов настоящего изобретения количество масляной фазы, присутствующей в композиции, составляет от приблизительно 0% до приблизительно 40% из расчета на общую массу композиции, или от приблизительно 1% до приблизительно 30% из расчета на общую массу композиции, или от приблизительно 1% до приблизительно 20% из расчета на общую массу композиции.

В одном из аспектов настоящего изобретения гидрофильная фаза композиции для местного применения содержит один или несколько наполнителей(ей), выбранных из воды, гелеобразующего компонента, пенообразующей добавки, рН-регулирующего компонента, влагоудерживающего вещества, консервантов, антиоксидантов, противораздражающих средств и т.п.

В другом аспекте настоящего изобретения гидрофильная фаза, присутствующая в композиции, содержит по меньшей мере приблизительно 60% воды, или по меньшей мере приблизительно 70% воды, или по меньшей мере приблизительно 80% воды.

Концентрация гелеобразующего компонента имеет решающее значение с точки зрения характеристик текучести композиции. Более высокая концентрация гелеобразующего компонента указывает на высокую вязкость и неудовлетворительные характеристики текучести композиции. В одном из аспектов настоящего изобретения количество используемого гелеобразующего компонента составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 2%. В другом аспекте настоящего изобретения гелеобразующий компонент присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения способна образовывать пену.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения является нераспыляемой.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения представляет собой нераспыляемую и разлившую жидкую лекарственную форму для местного применения, при этом упомянутая композиция имеет форму суспензии, эмульсии или лосьона.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения не содержит пропеллента.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения представляет собой гомогенную суспензию, или суспензионный гель, или эмульгель.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения содержит в гидрофильной фазе значительное количество тазаротена или его фармацевтически приемлемых солей или сложных эфиров. Термин "значительное количество" в этом описании означает по меньшей мере приблизительно 80% указанного на этикетке количества активного вещества, или по меньшей мере приблизительно 90% указанного на этикетке количества активного вещества, или по меньшей мере приблизительно 95% указанного на этикетке количества активного вещества, или по меньшей мере приблизительно 100% указанного на этикетке количества активного вещества. Термин "значительное количество в гидрофильной фазе", как указано в настоящем изобретении, охватывает по меньшей мере приблизительно 80% указанного на этикетке количества активного вещества, суспендированного в гидрофильной фазе композиции для местного применения.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения является стабильной при хранении. Термин "стабильная при хранении" в этом описании означает физическую стабильность композиции для местного применения при контролируемой комнатной температуре без разделения фаз или созревания частиц, то есть агрегации суспендированных частиц, или седиментации, или осаждения, или изменения цвета, или любых подобных физических признаков.

В другом аспекте настоящего изобретения тазаротен, используемый в композиции для местного применения, соответствующей настоящему изобретению, имеет размер частиц D90 не больше чем приблизительно 50 мкм, или не больше чем приблизительно 40 мкм, или не больше чем приблизительно 30 мкм, или не больше чем приблизительно 20 мкм.

В другом аспекте настоящего изобретения масляная фаза, используемая в композиции, соответствующей настоящему изобретению, имеет размер глобул D90 не больше чем приблизительно 50 мкм, или не больше чем приблизительно 40 мкм, или не больше чем приблизительно 30 мкм, или не больше чем

приблизительно 20 мкм, или не больше чем приблизительно 10 мкм.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения является стабильной при хранении и не демонстрирует каких-либо изменений в размере масляных глобул в течение по меньшей мере 3 месяцев при 25°C, или в течение по меньшей мере 6 месяцев при 25°C, или в течение по меньшей мере 9 месяцев при 25°C, или в течение по меньшей мере 12 месяцев при температуре 25°C, или в течение по меньшей мере 24 месяцев при температуре 25°C.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения является стабильной при хранении и не демонстрирует какого-либо разделения: фаз в течение по меньшей мере 3 месяцев при 25°C, или в течение по меньшей мере 6 месяцев при 25°C, или в течение по меньшей мере 9 месяцев при 25°C, или в течение по меньшей мере 12 месяцев при 25°C.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) одно противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутая композиция представляет собой гомогенную суспензию, содержащую тазаротен в суспендированной форме.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно протавораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутое противораздражающее средство выбрано из полигидроксикислот в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 3% из расчета на общую массу композиции, и упомянутая композиция является стабильной при хранении.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутое противораздражающее средство выбрано из полигидроксикислот в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 3% из расчета на общую массу композиции, и упомянутая композиция является стабильной при хранении и имеет размер глобул D90 масляной фазы не больше чем приблизительно 50 мкм.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутое противораздражающее средство выбрано из полигидроксикислот в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 3% из расчета на общую массу композиции, и упомянутая композиция является стабильной при хранении и имеет размер глобул D90 масляной фазы не больше чем приблизительно 50 мкм, и размер частиц D90 упомянутого тазаротена не больше чем приблизительно 50 мкм.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом указанное противораздражающее средство выбрано из полигидроксикислот в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 3% из расчета на общую массу композиции, и упомянутая композиция является стабильной при хранении, и pH упомянутой композиции составляет от приблизительно 4 до приблизительно 7.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) по меньшей мере одно противораздражающее средство; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутое противораздражающее средство выбрано из полигидроксикислот в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 3% из расчета на общую массу композиции, и упомянутая композиция является стабильной при хранении, и pH упомянутой композиции составляет от приблизительно 4 до приблизительно 7; при этом упомянутый тазаротен суспендирован в композиции.

В другом аспекте настоящего изобретения масляная фаза имеет размер глобул D90 не больше чем приблизительно 50 мкм, или не больше чем приблизительно 40 мкм, или не больше чем приблизительно 30 мкм, или не больше чем приблизительно 20 мкм, или не больше чем приблизительно 10 мкм. В некоторых аспектах настоящего изобретения масляная фаза имеет размер глобул D50 не больше чем приблизительно 30 мкм, или не больше чем приблизительно 20 мкм, или не больше чем приблизительно 10 мкм, или не больше чем приблизительно 5 мкм. В некоторых аспектах настоящего изобретения масляная фаза имеет размер глобул D10 не больше чем приблизительно 10 мкм, или не больше чем приблизительно 5 мкм. В еще одном аспекте настоящего изобретения композиции для местного применения взаимозаменяемо называют микроэмульсией, или эмульгелем, или суспензионным гелем, или вспенивающимся суспензионным гелем, или вспенивающимся гелем.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB больше чем приблизительно 10; с) противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутая композиция имеет тенденцию образовывать пену при втирании на месте нанесения на кожу субъекта.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция является вспениваемой на месте нанесения при применении ручного воздействия, такого как втирание или массажирование, и тенденция к вспениванию композиции увеличивается при нанесении на влажную кожу.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен или его фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB больше чем приблизительно 10; и с) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутая композиция имеет тенденцию к образованию пены при втирании на месте нанесения на кожу субъекта.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB больше чем приблизительно 10; и с) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутый тазаротен присутствует в суспендированной форме, и размер частиц D90 тазаротена составляет не больше чем приблизительно 50 мкм, или не больше чем приблизительно 40 мкм, или не больше чем приблизительно 30 мкм, или не больше чем приблизительно 20 мкм.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB больше чем приблизительно 10; с) противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутый тазаротен присутствует в суспендированной форме и размер частиц D90 тазаротена составляет не больше чем приблизительно 50 мкм, или не больше чем приблизительно 40 мкм, или не больше чем приблизительно 30 мкм, или не больше чем приблизительно 20 мкм.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB больше чем приблизительно 10; с) противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутый тазаротен присутствует в суспендированной форме и размер частиц D90 тазаротена составляет не больше чем приблизительно 50 мкм.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB больше чем приблизительно 10; с) противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутый тазаротен присутствует в суспендированной форме и размер частиц D90 тазаротена составляет не больше чем приблизительно 40 мкм.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB больше чем приблизительно 10; с) противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот; и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутый тазаротен присутствует в суспендированной форме и размер частиц D90 тазаротена составляет не больше чем приблизительно 30 мкм.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок); в) масляную фазу, содержащую одно или несколько несмешиваемое(ых) с водой вещество (веществ); д) гидрофильную фазу, содержащую воду; и е) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей).

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок); в) масляную фазу, содержащую одно или несколько несмешиваемое(ых) с водой вещество (веществ); г) гидрофильную фазу, содержащую воду; и е) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей); при этом упомянутая композиция также содержит противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот в диапазоне от приблизительно 0.1 мас.% до приблизительно 3 мас.% из расчета

частиц D90 тазаротена составляет не больше чем приблизительно 50 мкм, или не больше чем приблизительно 40 мкм, или не больше чем приблизительно 30 мкм, или не больше чем приблизительно 20 мкм.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей: а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB больше чем приблизительно 10; с) масляную фазу, содержащую один или несколько жирных спиртов; д) гидрофильную фазу, содержащую значительное количество тазаротена, противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот, в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 3% из расчета на общую массу композиции, не менее чем 50% воды; при этом упомянутая композиция является вспенивающейся и не содержит пропеллента.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), имеющую(их) значение HLB больше чем приблизительно 10; с) масляную фазу, содержащую один или несколько жирных спиртов; д) гидрофильную фазу, содержащую значительное количество тазаротена, противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот, в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 3% из расчета на общую массу композиции, не менее чем 50% воды; при этом упомянутая композиция способна образовывать пену при нанесении на участок нанесения.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция для местного применения является вспенивающейся. В одном из аспектов настоящего изобретения пенообразующая способность композиций составляет от приблизительно 5 мл до приблизительно 120 мл.

В одном из аспектов настоящего изобретения пенообразующая способность композиций составляет от приблизительно 10 мл до приблизительно 100 мл, или от приблизительно 15 мл до приблизительно 95 мл, или от приблизительно 20 мл до приблизительно 90 мл. Согласно некоторым другим аспектам настоящего изобретения вспенивающая способность композиций для местного применения составляет не менее чем приблизительно 10 мл и не больше чем приблизительно 50 мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения тазаротен подвергается деградации в присутствии наполнителей, которые вызывают окисление, например альфа-гидроксильной кислоты, полисорбата, бензилового спирта, изостеариновой кислоты и т.п.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения не содержит альфа- или бета-гидроксикислот, таких как молочная кислота или гликолевая кислота.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения не содержит молочной кислоты.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения не содержит гликолевой кислоты.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения не содержит бензилового спирта.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей тазаротен, при этом упомянутый тазаротен находится не в солюбилизированной форме, а в суспендированной форме. Тем не менее, однородность содержимого тазаротена в дозированной лекарственной форме сохраняется.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения содержит: а) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры; б) одно или несколько противораздражающее(их) средство (средств), выбранный(ых) из полигидроксикислот, производного соединения витамина Е или их смесей в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 3%; с) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), выбранную(ых) из лаурилсульфата натрия, лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, лаурилсаркозината натрия или их смесей, в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%; и д) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутый тазаротен суспендирован в композиции и упомянутая композиция имеет форму однофазного геля.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения имеет форму эмульсии типа "масло-в-воде" и содержит а) гидрофильную фазу, содержащую i) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры, и ii) гелеобразующий компонент; б) масляную фазу, содержащую одно или несколько несмешиваемое(ых) с водой вещество (веществ), выбранное(ых) из жирных спиртов, растительных масел, среднецепочечных триглицеридов, минерального масла или их смесей; с) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок), выбранную(ых) из лаурилсульфата натрия, лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, или лаурилсаркозината натрия, или их смесей, в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%; и д) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутый тазаротен суспендирован в гидрофильной фазе и упомянутая композиция имеет рН от приблизительно 4 до приблизительно 7.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения получают способом, включающим этап предварительной нейтрализации.

В другом аспекте настоящее изобретение имеет отношение к способу получения композиции для местного применения, содержащей тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры, при этом упомянутый способ включает этапы: а) получение масляной фазы, б) получение гидрофильной фазы, с) получение тазаротеновой фазы; и d) эмульгирование, при этом упомянутую тазаротеновую фазу добавляют после эмульгирования и упомянутый этап эмульгирования также включает этап предварительной нейтрализации с использованием pH-регулирующего компонента до pH выше приблизительно 5.

Этап предварительной нейтрализации проводят добавлением pH-регулирующего компонента, такого как гидроксид натрия, триэтаноламин, лимонная кислота, хлористоводородная кислота и т.п. Этап предварительной нейтрализации проводят для предотвращения солюбилизации тазаротена в масляной фазе, содержащей один или несколько среднецепочечных триглицеридов. При более низком значении pH тазаротен имеет тенденцию к солюбилизации в масляной фазе, что ведет к деградации тазаротена в солюбилизированной форме.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения имеет форму эмульсии типа "масло-в-воде" и содержит а) гидрофильную фазу, содержащую i) тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,2%; ii) гелеобразующий компонент, и iii) воду; б) масляную фазу; с) одну или несколько пенообразующую(их) добавку(ок); и d) один или несколько дерматологически приемлемый(ых) наполнитель(ей), при этом упомянутый тазаротен суспендирован в гидрофильной фазе, и упомянутую композицию получают способом, включающим этап предварительной нейтрализации для предотвращения солюбилизации тазаротена.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу получения композиции для местного применения, содержащей тазаротен, или его фармацевтически приемлемые соли, или сложные эфиры, при этом упомянутый способ включает этапы: а) получение гидрофильной фазы, содержащей воду и гелеобразующий компонент; б) получение масляной фазы, содержащей одно или несколько смягчающее(их) вещество (веществ); с) эмульгирование и предварительная нейтрализация для регулирования pH от приблизительно 4 до приблизительно 7; d) получение тазаротеновой фазы, содержащей тазаротен и воду; и е) гомогенизация тазаротеновой фазы с эмульсией этапа с).

В одном из аспектов настоящего изобретения фармакокинетические параметры композиций являются сравнимыми с параметрами крема TAZORAC®.

Термин "TAZORAC®" в данном описании имеет отношение к любой из композиций для местного применения, содержащих тазаротен в количестве 0,1%, которые являются фармацевтическими эквивалентами, терапевтически эквивалентными, биоэквивалентами, как определено US FDA (Управление по контролю за продуктами и медикаментами США), и упомянутая композиция для местного применения может быть в любой приемлемой дозированной лекарственной форме для местного применения. TAZORAC® является зарегистрированным товарным знаком компании Allergan Inc. и имеется в продаже в виде крема и геля. Например, крем TAZORAC® содержит 0,1% тазаротена и следующие неактивные ингредиенты: бензиловый спирт 1%, карбомер 1342, карбомер гомополимера типа В, эдетат динатрия, среднецепочечные триглицериды, минеральное масло, очищенную воду, гидроксид натрия, тиосульфат натрия; и гель TAZORAC® содержит 0,1% тазаротена и следующие неактивные ингредиенты: сорбитан-моноолеат и аскорбиновую кислоту, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, карбомер гомополимера типа В, эдетат динатрия, гексиленгликоль, полоксамер 407, полиэтиленгликоль 400, полисорбат 40, очищенную воду и триметамин.

В одном из аспектов настоящего изобретения "тазаротен" применяют в виде фармацевтически приемлемой формы, включая, но без ограничения ими, тазаротен или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры, пролекарства или их смеси. При применении тазаротен обеспечивает в системе тазаротеновую кислоту, его активный метаболит.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей тазаротен, при этом упомянутая композиция обеспечивает системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты, менее сильное или аналогичное по сравнению с кремом TAZORAC®.

Термин "системное воздействие" в этом описании обозначает количество тазаротена и/или его активного метаболита (тазаротеновой кислоты), доступное в системной циркуляции субъекта, до или после местного применения композиции, соответствующей настоящему изобретению, и упомянутое системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты определяют с точки зрения фармакокинетических параметров, таких как площадь под кривой (AUC_{0-12} или AUC_{0-24}), или максимальная концентрация в плазме (C_{max}), или время достижения максимальной концентрации (T_{max}). Субъектов для фармакокинетического исследования выбирают из здоровых людей-волонтеров или субъектов с кожными заболеваниями, такими как псориаз или обыкновенные угри, или млекопитающих животных, таких как крыса, мыши и т.п. Упомянутые фармакокинетические параметры выражают в виде средних значений, полученных от субъектов, с использованием различных известных статистических методов, таких как натурально-

логарифмическое преобразование и т.д., и значения, упомянутые в этом описании, являются статистически значимыми: $p < 0,001$ или $p < 0,05$, или 90% коэффициент вариации, или 90% доверительный интервал, или 95% доверительный интервал, или 99% доверительный интервал.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) противораздражающее средство; с) пенообразующую добавку; и d) фармацевтически приемлемый наполнитель; при этом упомянутая композиция обеспечивает системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты, менее сильное или аналогичное по сравнению с лекарственным средством TAZORAC®.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) противораздражающее средство; с) пенообразующую добавку; и d) фармацевтически приемлемый наполнитель; при этом упомянутая композиция обеспечивает системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты, менее сильное или аналогичное по сравнению с кремом TAZORAC®.

В одном из аспектов настоящая заявка имеет отношение к композиции для местного применения, содержащей а) тазаротен; б) противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот; с) пенообразующую добавку, выбранную из лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, лаурилсаркозината натрия и лаурилсульфата натрия; и d) фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция обеспечивает системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты, менее сильное или аналогичное по сравнению с лекарственным средством TAZORAC®.

В другом аспекте настоящего изобретения TAZORAC® представляет собой крем TAZORAC®.

В другом аспекте настоящего изобретения TAZORAC® представляет собой гель TAZORAC®.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу применения субъектом композиции для местного применения, содержащей тазаротен, один или два раза в день.

Местная обработка лекарственным средством TAZORAC® включает нанесение продукта на пораженный участок объекта в виде тонкой пленки (2 мг/см^2) один раз в день, главным образом в вечернее время, для лечения псориаза или обыкновенных угрей. Композиции для местного применения, соответствующие настоящей заявке, наносят на пораженный участок субъекта и смывают сразу же или не позже чем через 5 мин, обеспечивая аналогичное или менее сильное системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты по сравнению с кремом TAZORAC®, нанесенным на ночь.

Применение композиции для местного применения, соответствующей настоящему изобретению, предусматривает применение композиции и ее смывание не позже чем через 5 мин после применения, однако системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты является аналогичным или менее сильным по сравнению с системным воздействием крема TAZORAC®, наносимого один раз в день на ночь (12 ч).

Композиция для местного применения, соответствующая настоящему изобретению, содержащая тазаротен, предназначена для применения субъектом как смываемая композиция, и упомянутую композицию не оставляют на продолжительный период времени, а сразу же смывают, то есть не позже чем через 5 мин.

Композиция для местного применения, соответствующая настоящему изобретению, обеспечивает менее сильное системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты в плазме субъекта. Минимальное время контакта при нанесении композиции для местного применения, соответствующей настоящей заявке, обеспечивает осаждение тазаротена на слое кожи, которое обеспечивает ретиноидную активность для вызывания терапевтического эффекта в пораженной области.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу введения композиции тазаротена для местного применения субъекту; при этом упомянутый способ включает распределение, мягкое втирание или массажирование и позволяет композиции оставаться на пораженном участке в течение минимального периода времени, при этом упомянутый минимальный период времени составляет менее чем приблизительно 5 мин; при этом упомянутый способ обеспечивает системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты, менее сильное или аналогичное по сравнению с лекарственным средством TAZORAC®, например по сравнению с кремом TAZORAC®.

В другом аспекте настоящего изобретения упомянутый минимальный период времени составляет менее чем приблизительно 4 мин, или менее чем приблизительно 3 мин, или менее чем приблизительно 2 мин, или менее чем приблизительно 1 мин.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения представляет собой смывную композицию для местного применения, то есть легко смывающуюся композицию, которую смывают с места нанесения не позже чем через 5 мин и которая обеспечивает терапевтически эффективную концентрацию на коже, и системное воздействие тазаротена и/или тазаротеновой кислоты является менее сильным или аналогичным по сравнению с кремом TAZORAC®. Упомянутую композицию для местного применения наносят один раз или два раза в день с минимальным временем контакта менее чем приблизительно 5 мин.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения обеспечивает менее сильное по сравнению с кремом TAZORAC® системное воздействие тазаротена и/или тазаротено-

тазаротен, обеспечивает процентное соотношение среднего значения $C_{\max}$ тазаротеновой кислоты между двукратным ежедневным применением и однократным ежедневным применением композиции для местного применения, которое составляет от приблизительно 150 до приблизительно 300% с 90% доверительным пределом на 14-й день обработки продолжительностью 14 дней.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения, содержащая тазаротен, обеспечивает процентное соотношение среднего значения $C_{\max}$ тазаротеновой кислоты между однократным ежедневным применением композиции для местного применения и однократным ежедневным применением крема TAZORAC®, которое составляет от приблизительно 40 до приблизительно 90% с 90% доверительным пределом на 14-й день обработки продолжительностью 14 дней.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения, содержащая тазаротен, обеспечивает процентное соотношение среднего значения $C_{\max}$ тазаротеновой кислоты между двукратным ежедневным применением композиции для местного применения и однократным ежедневным применением крема TAZORAC®, которое составляет от приблизительно 20 до приблизительно 50% с 90% доверительным пределом на 14-й день лечения продолжительностью 14 дней.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения, содержащая тазаротен, обеспечивает ретиноидную активность, аналогичную или более высокую по сравнению с кремом TAZORAC® с минимальным временем контакта менее чем приблизительно 5 мин.

В других аспектах настоящего изобретения ретиноидная активность коррелирует с воздействием на барьерную функцию кожи, которую выбирают из трансэпидермальной потери воды или эксфолиации.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для местного применения содержит а) тазаротен; b) противораздражающее средство; c) пенообразующую добавку и d) фармацевтически приемлемый наполнитель; при этом упомянутая композиция обеспечивает ретиноидную активность на участке нанесения с минимальным периодом времени контакта и упомянутый минимальный период времени контакта составляет менее чем приблизительно 5 мин.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения содержит а) тазаротен; b) противораздражающее средство, выбранное из полигидроксикислот; c) пенообразующую добавку, выбранную из лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, лаурилсаркозината натрия и лауридсульфата натрия, и d) фармацевтически приемлемый наполнитель; при этом упомянутая композиция обеспечивает ретиноидную активность на участке нанесения с минимальным периодом времени контакта и упомянутый минимальный период времени контакта составляет менее чем приблизительно 5 мин.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения, содержащая тазаротен, обеспечивает ретиноидную активность с минимальным временем контакта менее чем приблизительно 5 мин; при этом ретиноидная активность представляет собой увеличенную трансэпидермальную потерю воды по сравнению с 1-м днем (исходный уровень).

В другом аспекте настоящего изобретения увеличение трансэпидермальной потери воды составляет по меньшей мере приблизительно 5% по сравнению с 1-м днем (исходный уровень).

В другом аспекте настоящего изобретения увеличение трансэпидермальной потери воды составляет по меньшей мере приблизительно 10% по сравнению с 1-м днем (исходный уровень).

В другом аспекте настоящего изобретения увеличение трансэпидермальной потери воды составляет по меньшей мере приблизительно 15% по сравнению с 1-м днем (исходный уровень).

В другом аспекте настоящей заявки увеличение трансэпидермальной потери воды составляет по меньшей мере приблизительно 20% по сравнению с 1-м днем (исходный уровень).

В другом аспекте настоящего изобретения увеличение трансэпидермальной потери воды составляет по меньшей мере приблизительно 30% по сравнению с 1-м днем (исходный уровень).

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения, содержащая тазаротен, обеспечивает ретиноидную активность с минимальным временем контакта менее чем приблизительно 5 мин; при этом ретиноидная активность представляет собой повышенную эксфолиацию по сравнению с 1-м днем (исходный уровень).

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения, содержащая тазаротен, обеспечивает ретиноидную активность с минимальным временем контакта менее чем приблизительно 5 мин; при этом ретиноидная активность увеличивает трансэпидермальную потерю воды по сравнению с гелем TAZORAC®.

В одном из аспектов настоящего изобретения композиция для местного применения, содержащая тазаротен, обеспечивает ретиноидную активность с минимальным временем контакта менее чем приблизительно 5 мин; при этом ретиноидная активность увеличивает эксфолиацию по сравнению с гелем TAZORAC®.

Примеры

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации некоторых конкретных аспектов изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом. Приведенные примеры могут содержать компиляции данных, которые являются репрезентативными для данных, собранных в разное время в ходе разработки и экспериментов, связанных с настоящим изобретением.

В примерах размер частиц тазаротена D90 составлял или ≈ 10 мкм или ≈ 50 мкм, Примеры композиций для местного применения, содержащих ретиноид.
Пример 1.

Ингредиенты	% (мас.)
Тазаротен	0,1
Лаурилсульфат натрия	1,0
Стеариловый спирт	2,0
Цетиловый спирт	1,2
Глюконолактон	0,25
Глицерин	4,0
Токоферсолан	0,5
Карбопол 971Р	0,25
Пропилпарабен	0,03
Метилпарабен	0,20
Эдетат динатрия	0,1
Бутилированный гидрокситолуол	0,05
Каприловый/Каприновый триглицерид	3,5
Триэтаноламин	Сколько необходимо до pH 6,3
Очищенная вода	Сколько необходимо до 100

Способ получения.

Получение водной фазы.

Водную фазу сначала готовили объединением достаточного количества очищенной воды, глицерина, метилпарабена, глюконолактона и эдетата динатрия при перемешивании с получением прозрачной дисперсии. Далее к этой дисперсии добавляли карбопол 971Р при гомогенизации, затем к этой дисперсии при гомогенизации добавляли лаурилсульфат натрия при концентрации приблизительно 90% и температуру содержимого поддерживали на уровне $70 \pm 5^\circ\text{C}$.

Получение масляной фазы.

Масляную фазу получали смешиванием стеарилового спирта, цетилового спирта, каприлового/капринового триглицерида и токоферсолана; эти ингредиенты плавил и хорошо перемешивали и далее к упомянутой выше дисперсии добавляли пропилпарабен и бутилированный гидрокситолуол. Температуру содержимого на протяжении всего процесса поддерживали на уровне $70 \pm 5^\circ\text{C}$. Эту масляную фазу медленно смешивали с водной фазой при гомогенизации до получения эмульсии и охлаждали до $30 \pm 2^\circ\text{C}$. И pH эмульсии доводили до $5,2 \pm 0,2$ добавлением триэтаноламина при гомогенизации.

Дисперсию лекарственного средства готовили добавлением тазаротена и остатка лаурилсульфата натрия к достаточному количеству очищенной воды при перемешивании. Эту дисперсию лекарственного средства смешивали с эмульсией при гомогенизации. Затем pH продукта доводили до $6,3 \pm 0,2$ добавлением раствора триэтаноламина и конечную массу получали добавлением очищенной воды.

Пример 2.

Ингредиенты	% (мас.)
Тазаротен	0,1
Лаурилсульфат натрия	1,0
Стеариловый спирт	2,5
Цетиловый спирт	1,5
Глюконолактон	0,25
Глицерин	4,0
Токоферсолан	0,5
Карбопол 980	0,75
Пропилпарабен	0,2
Метилпарабен	0,2
Триэтаноламин	Сколько необходимо до pH 6,3
Очищенная вода	Сколько необходимо до 100

Способ получения.

Получение водной фазы.

Водную фазу сначала готовили объединением достаточного количества очищенной воды, глицерина, метилпарабена, глюконолактона и эдетата динатрия при перемешивании с получением прозрачной дисперсии. Далее к этой дисперсии добавляли карбопол 980 при гомогенизации и затем к этой дисперсии при гомогенизации добавляли лаурилсульфат натрия при концентрации приблизительно 90%. Температуру содержимого поддерживали на уровне $70 \pm 5^\circ\text{C}$.

Получение масляной фазы.

Масляную фазу получали смешиванием стеарилового спирта, цетилового спирта, токоферсолана; эти ингредиенты плавил, хорошо перемешивали и далее к упомянутой выше дисперсии добавляли пропилпарабен. Температуру содержимого на протяжении всего процесса поддерживали на уровне $70 \pm 5^\circ\text{C}$. Эту масляную фазу медленно смешивали с водной фазой при гомогенизации до получения эмульсии и охлаждали до $30 \pm 2^\circ\text{C}$. И pH этой эмульсии доводили до $5,2 \pm 0,2$ добавлением триэтаноламина при гомогенизации.

Дисперсию лекарственного средства готовили добавлением тазаротена и остатка лаурилсульфата натрия к достаточному количеству очищенной воды при перемешивании. Эту дисперсию лекарственного средства смешивали с эмульсией при гомогенизации. Затем pH продукта доводили до $6,3 \pm 0,2$ добавлением раствора триэтаноламина и конечную массу получали добавлением очищенной воды.

Пример 3.

Ингредиенты	Пример 3А	Пример 3В	Пример 3С
	% (мас.)	% (мас.)	% (мас.)
Тазаротен	0,10	0,10	0,10
Лаурет сульфосукцинат динатрия	2,00	-	-
Кокобетаин	3,00	3,00	-
Лауроилсаркозинат натрия	-	2,00	-
Лаурилсульфат натрия	-	-	1,00
Стеариловый спирт	2,00	2,00	-
Цетиловый спирт	1,20	1,20	-
Глюконолактон	0,25	0,25	0,25
Токоферсолан	0,50	0,50	0,50
Глицерин	4,00	4,00	4,00
Карбомер 971 Р	0,75	0,75	0,75
Пропилпарабен	0,03	0,03	0,20
Метилпарабен	0,20	0,20	0,20
Эдетат динатрия	0,10	0,10	0,10
Бутилированный гидрокситолуол	0,05	0,05	0,05
Каприловый/Каприновый триглицерид	2,00	2,00	-
Триэтаноламин	Сколько необходимо до рН 6,3	Сколько необходимо до рН 6,3	Сколько необходимо до рН 6,3
Очищенная вода	Сколько необходимо до 100	Сколько необходимо до 100	Сколько необходимо до 100
Итого	100,00	100,00	100,00

Способ получения.

Получение водной фазы.

Водную фазу сначала готовили объединением достаточного количества очищенной воды, глицерина, метилпарабена, глюконолактона и эдетата динатрия при перемешивании с получением прозрачной дисперсии. Далее к этой дисперсии добавляли карбопол 971 Р при гомогенизации и затем к этой дисперсии при гомогенизации добавляли пенообразующую добавку (лаурилсульфат натрия или лауроилсаркозинат натрия и кокобетаин, или лаурет сульфосукцинат динатрия и кокобетаин) при концентрации приблизительно 90%. Температуру содержимого поддерживали на уровне $70 \pm 5^\circ\text{C}$.

Получение масляной фазы.

Масляную фазу получали смешиванием стеарилового спирта, цетилового спирта и токоферсолана; эти ингредиенты плавил при температуре 70°C , перемешивали и далее к упомянутой выше дисперсии добавляли пропилпарабен. Температуру ингредиентов на протяжении всего процесса поддерживали на уровне $70 \pm 5^\circ\text{C}$. Эту масляную фазу медленно смешивали с водной фазой при гомогенизации до получения эмульсии и охлаждали до $30 \pm 2^\circ\text{C}$. И рН этой эмульсии доводили до $5,2 \pm 0,2$ путем добавления триэтаноламина при гомогенизации.

Дисперсию лекарственного средства готовили добавлением тазаротена и остатка лаурилсульфата натрия к достаточному количеству очищенной воды при перемешивании. Эту дисперсию лекарственного средства смешивали с эмульсией при гомогенизации. Затем рН продукта доводили до $6,3 \pm 0,2$ добавлением раствора триэтаноламина и конечную массу получали добавлением очищенной воды.

Пример 4.

Исследование средства к коже крыс.

Ретиноидсодержащая композиция для местного применения, соответствующая настоящему изобретению, демонстрирует осаждение ретиноидного соединения при нанесении на кожу и средство к коже при исследовании на лоскуте крысиной кожи. Исследование на лоскуте крысиной кожи показывает, что ретиноидсодержащая композиция для местного применения, соответствующая настоящему изобретению, проявляет более сильное сродство к коже и, следовательно, обеспечивает желаемое осаждение ретино-

идного соединения в коже.

Протокол исследования средства к крысиной коже.

Этот протокол использовали для изучения влияния ретиноидсодержащих композиций для местного применения на средство к коже. План и процедуры исследования были следующими.

Для каждой композиции с дорсальной поверхности крыс линии SD/Wistar отбирали кожные лоскуты площадью 50 см² (10 см×5 см). Регистрировали также массу каждого лоскута.

В целом оценивали четыре композиции для местного применения, двенадцать кожных лоскутов для четырех композиций (по три кожных лоскута на композицию), четыре кожных лоскута для четырех плацебо-композиций.

Процедура нанесения.

Отбирали 10 мл композиции (активной/плацебо), к ним добавляли 10 мл деминерализованной воды, хорошо перемешивали для получения пены, распределяли ее на коже и сразу же эту пену смывали 100 мл деминерализованной воды. Эту процедуру повторяли следующим образом: 2 нанесения на первый лоскут; 14 нанесений на второй лоскут; 28 нанесений на третий лоскут; четвертый лоскут предназначен для плацебо-композиции. В случае плацебо-композиции визуальное наблюдение проводили после 2 циклов, 14 циклов и 28 циклов "нанесение-промывка".

Наблюдение.

После завершения исследования лоскуты кожи, на которые производили нанесение, подвергали визуальному осмотру для выявления изменения цвета и текстуры как лоскутов кожи, на которые наносили лекарственное средство, так и лоскутов кожи, которые обрабатывали плацебо-композицией. После последовательных 2 промывок, 14 промывок и 28 промывок от каждого лоскута кожи отделяли кусочек кожи размером 4 см², каждый из которых подвергали анализу, и с использованием чувствительного метода UPLC/HPLC (ультразвуковая жидкостная хроматография/высокоэффективная жидкостная хроматография) производили количественное определение концентрации тазаротена. Кусочки кожи оценивали на осаждение тазаротена в порах кожи.

Таблица 1. Влияние количества промывок на осаждение тазаротена в коже

Примеры	Количество промывок	Осаждение тазаротена в коже (мкг)/г
Пример 1	2	20,48
	14	31,14
	28	44,11
Пример 3А	2	26,11
	14	21,98
	28	16,01
Пример 3В	2	6,94
	14	15,94
	28	21,45
Пример 3С	2	19,81
	14	33,08
	28	35,12

Как видно из табл. 1, композиции примера 1 и примера 3С продемонстрировали большее осаждение тазаротена и постоянное увеличение осаждения тазаротена с увеличением количества промывок, тогда как композиции примера 3А и примера 3В продемонстрировали меньшее осаждение тазаротена. Композиция примера 1 продемонстрировала линейное увеличение осаждения тазаротена, тогда как у композиции примера 3С скорость осаждения лекарственного средства после 14 промывок оставалась неизменной. В случае композиции примера 3А удаление тазаротена происходило из-за очищающего действия композиции. Иными словами, композиции примера 1 и примера 3С показали большее осаждение тазаротена в коже.

Пример 5.

Двухнедельное исследование осаждения в коже новорожденных миниатюрных свиней.

Были отобраны шесть новорожденных миниатюрных свиней; щетину на спине животных срезали, поверхность разделили на десять участков (4 см×3 см) и начисто протерли водой. Всех животных анестезировали; исследуемые продукты наносили на площадь 12 см² в течение 15 с с массажем. Все нанесенные участки промывали 20 мл воды через 5 мин после нанесения. Перед нанесением и через 1 ч после удаления композиции производили визуальное оценивание внешнего вида кожи, наличия эритемы и отека (согласно балльной оценочной системе Дрейза). Аналогичную обработку/балльное оценивание

раздражения повторяли каждые 24 ч в течение двух недель. После завершения двухнедельного цикла лечения обработанную кожу вырезали до подкожного жира, кожу дополнительно разделяли на слои дермы и эпидермиса, и переносили в экстракционный растворитель. Затем ткань гомогенизировали и экстрагировали тазаротен. После центрифугирования образца для удаления клеточного дебриса супернатант подвергали анализу на тазаротен и его метаболит, тазаротеновую кислоту.

Каждую композицию примера 1 и примеров 3А, 3В и 3С готовили с двумя разными размерами частиц D90 – 10 мкм и 50 мкм, и их называли фракцией 1 и фракцией 2 соответственно.

Таблица 2. Обработываемые группы распределены следующим образом

Условные обозначения	Обработываемые группы	Размер частиц тазаротена (мкм)
F1-1	Фракция 1 _ Пример 1	10
F2-1	Фракция 2 _ Пример 1	50
F1-3A	Фракция 1 _ Пример 3A	10
F2-3A	Фракция 2 _ Пример 3A	50
F1-3B	Фракция 1 _ Пример 3B	10
F2-3B	Фракция 2 _ Пример 3B	50
F1-3C	Фракция 1 _ Пример 3C	10
F2-3C	Фракция 2 _ Пример 3C	50
Плацебо	Контроль	--
Эталон	Гель TAZORAC	--

Таблица 3. Процентное удерживание тазаротена и его метаболита в эпидермисе (E) и дерме (D)

Композиции	Тазаротен (E)	Тазаротен (D)	Суммарное количество (E+D) тазаротена	Тазаротеновая кислота (E)	Тазаротеновая кислота (D)	Суммарное количество (E+D) тазаротеновой кислоты
F1-1	0,63	0,13	0,76	0,12	0,05	0,17
F2-1	0,70	0,15	0,85	0,13	0,03	0,16
F1-3A	0,85	0,41	1,26	0,16	0,21	0,36
F2-3A	0,27	0,07	0,34	0,1	0,07	0,16
F1-3B	0,9	0,11	1,02	0,05	0,05	0,10
F2-3B	0,35	0,09	0,44	0,07	0,02	0,09
F1-3C	0,44	0,31	0,75	0,06	0,03	0,09
F2-3C	0,35	0,06	0,41	0,08	0,01	0,09
TAZORAC	0,51	0,12	0,63	0,27	0,07	0,34

E - эпидермис; D - дерма

Все композиции продемонстрировали аналогичное отложение тазаротена в эпидермисе и дерме, которые были эквивалентными или превосходили отложение контрольного продукта. Как фракция 1, так и фракция 2 композиции примера 1 демонстрировали сопоставимое удерживание кожей.

Тазаротен образует тазаротеновую кислоту в слое дермы. Считается, что тазаротеновая кислота вызывает раздражение кожи. Эпидермальная деградация тазаротена в существующих композициях для местного применения была меньше по сравнению с эталонным продуктом (TAZORAC). Следовательно, все композиции, соответствующие настоящему изобретению, обеспечивают более высокое удерживание кожей и меньшее раздражение кожи.

Пример 6.

Исследование раздражения кожи.

Характеристики раздражения кожи оценивали с использованием теста Дрейза, и оцениванию подвергали все композиции, перечисленные в табл. 2. В тесте Дрейза раздражение кожи визуальным образом оценивали на основании внешнего вида и тяжести эритемы и все подвергнутые обработке участки также подвергали микроскопическому оцениванию.

Тазаротен во всех исследуемых группах вызвал эритему. Тяжесть эритемы была меньше на 3-й

день, затем прогрессировала до умеренной эритемы в течение 6-8 дней и превращалась в незначительную эритему в течение 9-14 дней. В характере раздражения кожи очевидной разницы между исследуемыми группами не наблюдали.

Пример 7.

Исследования стабильности.

Полученную композицию примера 1 заливали в закрытый контейнер и подвергали воздействию условий испытания стабильности: температура 25°C и 60% относительная влажность (RH), температура 30°C и 65% RH, температура 40°C и 75% RH в течение 9 месяцев; результаты анализов в различные моменты времени хранения показаны в табл. 4.

Таблица 4. Испытание на стабильность композиции примера 1

Условия хранения	Анализ	Однородность содержимого	Родственные вещества					Вязкость	pH
			Примесь А	Примесь В	Примесь С	SMI	Суммарное количество примесей		
Критерии приемлемости	90,0-110,0%	\$	Не больше 1,0%	Не больше 1,0%	Не больше 1,0%	Не больше 0,5%	Не больше 5,0%	#	4,0-7,0
Исходные	101,2	Верхняя часть -101,7 Средняя часть -100,9 Нижняя часть -100,9 %RSD-0,45	ND	0,18	ND	ND	0,18	7048	5,99
1М 25°C/60% RH	99,5	Верхняя часть -99,4 Средняя часть -99,2 Нижняя часть -99,9 %RSD-0,36	ND	0,25	ND	ND	0,31	6509	5,88
1М 40°C/75% RH	99,0	Верхняя часть -98,9 Средняя часть -99,0 Нижняя часть -99,1 %RSD-0,10	ND	0,34	ND	ND	0,34	6719	5,86
2М 25°C/60% RH	98,7	NA	ND	0,28	ND	ND	0,28	7228	5,95
2М 40°C/75% RH	98,1	NA	ND	0,37	ND	ND	0,37	6599	5,90
3М 25°C/60% RH	101,2	Верхняя часть -101,7 Средняя часть -101,0 Нижняя часть -101,0 %RSD-0,40	ND	0,45	ND	ND	0,45	6449	5,93
3М 30°C/65% RH	100,5	Верхняя часть -100,5 Средняя часть -100,6 Нижняя часть -100,3 %RSD-0,15	ND	0,30	ND	ND	0,30	7348	5,97
3М 40°C/75% RH	98,9	Верхняя часть -98,5 Средняя часть -99,0	ND	0,64	ND	ND	0,64	6419	5,92

		Нижняя часть -99,1 %RSD-0,33							
6M 25°C/60% RH	98,5	Верхняя часть -98,7 Средняя часть -98,3 Нижняя часть -98,5 %RSD-0,2	ND	0,48	ND	ND	0,48	5969	5,96
6M 30°C/65% RH	97,5	Верхняя часть -97,5 Средняя часть -97,5 Нижняя часть -97,4 %RSD-0,1	ND	0,49	ND	ND	0,49	4969	5,92
6M 40°C/75% RH	96,5	Верхняя часть -96,4 Средняя часть -96,6 Нижняя часть -96,6 %RSD-0,1	ND	0,69	ND	ND	0,69	4169	5,85
9M 25°C/60% RH	101,1	NA	ND	0,86	ND	ND	0,86	4409	5,87
9M 30°C/65% RH	99,0	NA	ND	0,88	ND	ND	0,88	3989	5,85
12M 25°C/60% RH	95,9	Верхняя часть -97,6 Средняя часть -97,9 Нижняя часть -98,0 RSD-0,2	ND	0,51	ND	ND	0,51	4679	5,79
	95,9	Верхняя часть -99,8 Средняя часть -99,7 Нижняя часть -99,2 RSD-0,3	ND	0,57	ND	ND	0,57	4229	5,83

ND – не определено, SMI – одиночная основная неизвестная примесь; NA – данные отсутствуют,
– к сведению; \$ – содержание каждого образца составляет 90-110% от заявленного на этикетке.
Относительное среднее квадратическое отклонение (RSD) образца не должно превышать 6%.

Пример 8.

Данные микроскопии для композиции примера 1.

Композиции примера 1 исследовали путем приготовления 5% раствора Triton X 100 в очищенной воде. Композицию диспергировали в дисперсионной среде, и затем измеряли размер частиц и размер глобул этой композиции.

Состояние	Размер частиц тазаротена			Размер глобул масляной фазы		
	D10	D50	D90	D10	D50	D90
Исходное (партия 1)	3,5	4,3	8,2	3,4	5,5	8,7
Исходное (партия 2)	4,2	5,4	15,0	4,1	6,2	8,9
Исходное (партия 3)	3,8	4,9	12,3	3,5	5,4	8,3
Исходное (партия 4)	3,8	5,7	12,9	3,9	6,0	8,8
Исходное (партия 5)	3,8	6,1	14,2	3,8	5,7	8,9
24M 25°C/60% RH	2,3	6,6	16,2	2,0	3,0	4,8

Пример 9.

Исследование совместимости наполнителей с тазаротеном.

Исследование совместимости наполнителей с тазаротеном проводили с использованием различных

фармацевтически приемлемых наполнителей. Тазаротен тестировали в ряде скрининговых исследований совместимости с наполнителями в закрытых флаконах, содержащих тазаротен. Физическую смесь наполнителей инкубировали в печах с увлажнением и без увлажнения при температуре 60°C или 40°C/75% относительной влажности в течение 4 недель.

Вывод.

Результаты исследования совместимости наполнителей показали, что тазаротен несовместим с бензиловым спиртом, молочной кислотой, полисорбатом 80. Тазаротен совместим с наполнителями примера 1, примера 2, примера 3, такими как карбомерный полимер типа А и типа В, кокобетаин, лаурилсаркозинат натрия, стеариловый спирт, цетиловый спирт, глицерин, витамин Е ТPGS (витамина Е d-альфа токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат), глюконолактон, бутилированный гидрокситолуол, пропилпарабен и метилпарабен.

Таблица 6А. Совместимость с исходными наполнителями

Набор №	Лекарственное средство/ Наполнитель	Примесь А	Примесь В	Примесь С	SMI	Суммарное количество примесей
1	Тазаротен + молочная кислота (0,1:18)	ND	0,30	0,09	0,07	0,50
2	Тазаротен + молочная кислота (0,1:9)	ND	0,24	0,05	0,04	0,34
3	Тазаротен + олеиновая кислота (0,1:25)	ND	1,00	ND	0,05	1,05
4	Тазаротен + олеиновая кислота (0,1:12,5)	ND	1,00	ND	0,05	1,05
5	Тазаротен + изостеариновая кислота (0,1:25)	ND	0,79	ND	ND	0,79
6	Тазаротен + изостеариновая кислота (0,1:12,5)	ND	1,23	ND	ND	1,23
7	Тазаротен + бензиловый спирт (0,1:2,7)	ND	3,84	ND	ND	3,84
8	Тазаротен + бензиловый спирт (0,1:1,35)	ND	1,84	ND	ND	1,84
9	Тазаротен + пропиленгликоль (0,1:20)	ND	0,43	ND	ND	0,43
10	Тазаротен + пропиленгликоль (0,1:10)	ND	0,76	ND	ND	0,76
11	Тазаротен + полисорбат 80 (0,1:15)	ND	0,30	0,09	0,07	0,50
12	Тазаротен + полисорбат 80 (0,1:7,5)	ND	0,24	0,05	0,04	0,34

Таблица 6В. Совместимость с наполнителями через 4 недели
при температуре 40°C/75% относительной влажности

Набор №	Лекарственное средство/ Наполнитель	Примесь А	Примесь В	Примесь С	SMI	Суммарное количество примесей
1	Тазаротен + молочная кислота (0,1:18)	0,13	0,85	0,83	3,18	12,18
2	Тазаротен + молочная кислота (0,1:9)	0,07	0,54	0,39	1,98	7,66
3	Тазаротен + олеиновая кислота (0,1:25)	ND	1,98	ND	ND	1,98
4	Тазаротен + олеиновая кислота (0,1:12,5)	ND	4,16	0,06	0,25	4,47
5	Тазаротен + изостеариновая кислота (0,1:25)	ND	4,69	0,05	ND	4,74
6	Тазаротен + изостеариновая кислота (0,1:12,5)	ND	2,59	0,07	ND	2,66
7	Тазаротен + бензиловый спирт (0,1:2,7)	Высокая деградация				
8	Тазаротен + бензиловый спирт (0,1:1,35)					
9	Тазаротен + пропиленгликоль (0,1:20)	ND	0,95	ND	0,23	1,27
10	Тазаротен + пропиленгликоль (0,1:10)	ND	1,54	0,21	0,11	1,87
11	Тазаротен + полисорбат 80 (0,1:15)	ND	31,45	ND	0,17	31,75
12	Тазаротен + полисорбат 80 (0,1:7,5)	ND	14,38	ND	0,06	14,44

Таблица 6С. Совместимость с наполнителями через 4 недели при температуре 60°C

Набор №	Лекарственное средство/ Наполнитель	Примесь А	Примесь В	Примесь С	SMI	Суммарное количество примесей
1	Тазаротен + молочная кислота (0,1:18)	0,36	0,84	0,63	11,34	87,78
2	Тазаротен + молочная кислота (0,1:9)	0,35	2,11	0,65	24,85	76,68
3	Тазаротен + олеиновая кислота (0,1:25)	ND	20,87	0,12	1,10	22,61
4	Тазаротен + олеиновая кислота (0,1:12,5)	ND	20,98	0,13	1,12	22,36
5	Тазаротен + изостеариновая кислота (0,1:25)	ND	16,93	0,13	0,43	17,60
6	Тазаротен + изостеариновая кислота (0,1:12,5)	ND	11,59	0,13	0,54	12,69
7	Тазаротен + бензиловый спирт (0,1:2,7)	Высокая деградация				
8	Тазаротен + бензиловый спирт (0,1:1,35)					
9	Тазаротен + пропиленгликоль (0,1:20)	ND	2,95	ND	1,66	5,58
10	Тазаротен + пропиленгликоль (0,1:10)	ND	2,96	ND	1,64	5,57
11	Тазаротен + полисорбат 80 (0,1:15)	ND	61,34	ND	0,73	62,49
12	Тазаротен + полисорбат 80 (0,1:7,5)	ND	75,40	ND	2,76	78,79

Пример 10.

Исследование пенообразующей способности композиции примера 1 и примеров 3А, 3В и 3С оценивали на пенообразующую способность. 5 г каждой из композиций примера 1 и примеров 3А, 3В и 3С помещали в отдельные 100 мл стеклянные химические стаканы, в каждый из которых добавляли 10 мл очищенной воды. Содержимое химических стаканов отстаивали в течение 30 мин. Содержимое химических стаканов перемешивали стеклянным стержнем. Дисперсию/суспензию переносили в 250 мл измери-

тельный цилиндр; перенос содержимого осуществляли без образования пены. Объем содержимого измерительного цилиндра довели до 50 мл, добавляя воду, и температуру содержимого цилиндра довели до 30°C. После того как температура содержимого достигала 30°C, его подвергали 12 интенсивным встряхиваниям. Встряхивания выполняли при закрытом измерительном цилиндре. Измерительный цилиндр переворачивали на 180° вниз и возвращали в нормальное положение. Это встряхивание выполняли 12 раз. После встряхивания содержимое отстаивали в течение 5 мин. Пенообразующую способность рассчитывали следующим образом: а) пена плюс вода (V_1 , мл) и б) только вода (V_2 , мл). Пенообразующая способность в мл= V_1-V_2 .

Результаты.

Объем пены, полученной с композицией примера 1, составлял от 10 до 34 мл, объем пены в случае композиций примеров 3А, 3В и 3С составлял от 10 до 102 мл. Высшую пенообразующую способность наблюдали в случае композиции примера 3С, которая образовала 103 мл пены.

Пример 11.

Композиция на основе тазаротена и исследование стабильности тазаротена при различных значениях pH.

Набор №	Ингредиенты	% (мас.)
1	Тазаротен	0,10
2	Лаурилсульфат натрия	1,00
3	Глюконолактон	0,25
4	Токоферсолан	0,50
5	Глицерин	4,00
6	Карбомер 971 Р	0,75
7	Пропилпарабен	0,20
8	Метилпарабен	0,20
9	Эдетат динатрия	0,10
10	Бутилированный гидрокситолуол	0,05
11	Каприловый/Каприновый триглицерид	2,0
12	Триэтаноламин	Сколько необходимо
13	Очищенная вода	Сколько необходимо до 100
	Итого	100,00

Процесс получения.

Вышеуказанную композицию получали способом, приведенным в примере 1, до эмульгирования. Эмульгированное основание нейтрализовали до следующего значения pH:

Эмульгированное основание	pH эмульгированного основания (перед нейтрализацией)	pH композиции
Часть 1	3,2	3,01
Часть 2	4,65	4,59
Часть 3	5,45	5,26
Часть 4	6,39	6,31

Тазаротеновую фазу добавляли отдельно к этим четырем частям эмульгированного основания и гомогенизировали, как указано в процессе примера 1, и композицию довели до нужного значения pH. Композицию оценивали на стабильность в течение приблизительно 2 месяцев.

Таблица 7. Результаты определения стабильности композиции примера 11

Композиция	Состояние	Родственные вещества (RS)	%RS
Композиция части 1	Исходное	Примесь А	ND
		Примесь В	0,49
		Примесь С	ND
		SMI	ND
		Суммарное содержание примесей	0,49
	2 месяца, 45°C	Примесь А	0,22
		Примесь В	1,62
		Примесь С	1,25
		SMI	1,46
		Суммарное содержание примесей	8,81
Композиция части 2	Исходное	Примесь А	ND
		Примесь В	0,33
		Примесь С	ND
		SMI	ND
		Суммарное содержание примесей	0,33
	2 месяца, 45°C	Примесь А	0,01
		Примесь В	0,38
		Примесь С	0,06
		SMI	0,05
		Суммарное содержание примесей	0,52
Композиция части 3	Исходное	Примесь А	ND
		Примесь В	0,24
		Примесь С	ND
		SMI	ND
		Суммарное содержание примесей	0,24
	2 месяца, 45°C	Примесь А	0,01
		Примесь В	0,38
		Примесь С	0,03
		SMI	ND
		Суммарное содержание примесей	0,52
Композиция части 4	Исходное	Примесь А	ND
		Примесь В	0,24
		Примесь С	ND
		SMI	ND
		Суммарное содержание примесей	0,24
	2 месяца, 45°C	Примесь А	0,01
		Примесь В	0,41
		Примесь С	0,08
		SMI	0,08
		Суммарное содержание примесей	0,66

Физическое наблюдение.

Согласно результатам наблюдения композиции частей 1, 2, 3 и 4 через 2 месяца при температуре 45°C имели полностью желтый, не совсем белый, белый и белый цвет соответственно. Окончательный состав частей 3 и 4 был отобран благодаря его физической и химической стабильности.

Пример 12.

Мультидозовое исследование биодоступности 0,1% тазаротеновой композиции примера 1 в сопоставлении с 0,1% кремом TAZORAC®.

План исследования.

Исследование представляло собой одноцентровое рандомизированное мультидозовое "слепое" 3-этапное параллельное исследование с открытой этикеткой на здоровых субъектах мужского пола. Нанесению подлежали следующие исследуемые продукты: 1) тестируемый продукт: композиция примера 1 (0,1% тазаротен) и 2) эталонный продукт: 0,1% крем TAZORAC. Этапы исследования: 1) обработка 1: тестируемый продукт наносили два раза в день, утром и вечером с интервалом в 12 ч; 2) обработка 2: тестируемый продукт наносили один раз в день утром; и 3) обработка 3: эталонный продукт наносили один раз в день утром. На каждом этапе исследования (n=16) было предусмотрено нанесение тестируемого или эталонного продукта на лицо, шею, плечи, верхнюю часть грудной клетки и верхнюю часть спины (в целом приблизительно эквивалентно 15% площади поверхности тела (BSA)) в течение 14 последовательных дней (дни с 1 по 14). Пробы крови отбирали время от времени согласно графику исследования.

Вывод.

В образцах плазмы были обнаружены очень низкие концентрации исходного соединения, тазаротена. После местного нанесения тазаротен подвергается быстрому гидролизу эстеразами до его основного активного метаболита, тазаротеновой кислоты, и в плазме, как правило, обнаруживают небольшое количество исходного соединения.

Воздействие тазаротеновой кислоты было выше более чем в 2 раза в случае, когда композицию примера 1 наносили в виде лосьона два раза в день (обработка 1) по сравнению с нанесением один раз (обработка 2). Это указывает на линейную фармакокинетику между нанесением один раз в день по сравнению с нанесением два раза в день.

По-видимому, после многократных нанесений композиции примера 1 воздействие (AUC_{0-24}) тазаротеновой кислоты может быть аналогичным воздействию при многократном нанесении крема.

Таблица 8. Обобщение фармакокинетических параметров тазаротеновой кислоты в плазме, день 1

Параметры (единицы)	Обработка 1		Обработка 2		Обработка 3	
	Среднее	Коэффициент вариации (CV) %	Среднее	Коэффициент вариации (CV) %	Среднее	Коэффициент вариации (CV) %
Среднее значение C_{max} (нг/мл)	108	30,4	63	58,8	159	38,2
T_{max} (ч)	18	1-23,92	12	1-23,92	12	8-11,92
Среднее значение AUC_{0-12} (нг·ч/мл)	548	43,7	NA	NA	NA	NA
Среднее значение AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	1688	31,9	978	42,5	2546	36,2

NA: данные отсутствуют

Таблица 9. Обобщение фармакокинетических параметров тазаротеновой кислоты в плазме, день 7

Параметры (единицы)	Обработка 1		Обработка 2		Обработка 3	
	Среднее	Коэффициент вариации (CV) %	Среднее	Коэффициент вариации (CV) %	Среднее	Коэффициент вариации (CV) %
Среднее значение C_{max} (нг/мл)	150	41,2	66	24,4	225	68,7
T_{max} (ч)	8	4-11,92	8	6-11,92	8	5,92-11,95
Среднее значение AUC_{0-12} (нг·ч/мл)	1644	40,6	NA	NA	NA	NA
Среднее значение AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	3512	39,6	1270	25,3	3875	57,7

NA: данные отсутствуют

Таблица 10. Обобщение фармакокинетических параметров тазаротеновой кислоты в плазме, день 14

Параметры (единицы)	Обработка 1		Обработка 2		Обработка 3	
	Среднее	Коэффициент вариации (CV) %	Среднее	Коэффициент вариации (CV) %	Среднее	Коэффициент вариации (CV) %
Среднее значение C_{max} (нг/мл)	191	65,9	79	20,1	313	63,5
T_{max} (ч)	5	0-8,0	8	2-11,92	8	6-12
Среднее значение AUC_{0-12} (нг·ч/мл)	2038	63,2	NA	NA	NA	NA
Среднее значение AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	4312	58,3	1515	17,2	5408	56,8

NA: данные отсутствуют

Пример 13.

Сравнение геля TAZORAC (0,1% тазаротен) с композицией примера 1 относительно изменений в трансэпидермальной потере воды на лице.

В это исследование были включены двадцать четыре (24) субъекта.

Композицию примера 1, 0,1% композицию и носитель (плацебо-композиция) наносили два раза в день на тестируемые участки на лице субъекта. Композицию примера 1 и композицию-носитель удаляли через 1 мин с помощью ватных шариков, смоченных водой. 0,1% гель TAZORAC® наносили один раз в день и удаляли через 5 мин ватными шариками, смоченными водой. Нанесение тестируемых продуктов

последовательно повторяли в течение 21 дня.

На участки лба наносили гель TAZORAC® и композицию примера 1 (на одну сторону), на одну щеку наносили лосьон-носитель, а другую щеку использовали как необработанный контроль. Тестируемые участки обрабатывали исследуемым продуктом из расчета 2,5 мкл/см². Субъекты дважды в день умывались с использованием Cetaphil Daily Facial Cleanser не менее чем за 60 мин до оценивания тестируемого участка. Все тестируемые участки оценивали на трансэпидермальную потерю воды (TEWL) с использованием эвапориметра и визуально оценивали на эксфолиацию утром перед нанесением исследуемого продукта.

Оценивание трансэпидермальной потери воды.

TEWL на тестируемых участках определяли один раз в день утром перед нанесением исследуемого продукта и по меньшей мере через 60 мин после любого промывания лица.

Оценивание эксфолиации.

Тестируемые участки оценивали на эксфолиацию один раз в день (оценивали как 0 - отсутствие эксфолиации, 1 - образование чешуек/шелушение на небольшой части тестируемого участка, 2 - шелушение или отшелушивание до половины участка, 3 - шелушение или отшелушивание на более чем половине участка). Средняя ежедневная оценка в баллах по всем продуктам составляла от 0 до 0,2. Ежедневные оценки в баллах суммировали для получения общей оценки для каждого субъекта и сравнения исследуемых продуктов.

Вывод.

При местной обработке многими ретиноидами физиологические изменения, происходящие в процессе эксфолиации рогового слоя, приводят к снижению барьерных свойств этого слоя, что подтверждается увеличением TEWL (Lehman, 2013). Это увеличение TEWL часто сопровождается кратковременной ускоренной эксфолиацией (например, шелушением) и слабым раздражением. Исходя из результатов этого исследования композиция примера 1, по-видимому, обладает значительной ретиноидной активностью при нанесении в течение 21 последовательного дня на лоб на 1 мин с последующим вытиранием. Это подтверждают показания TEWL, которые были значительно увеличены по сравнению с участками, обработанными носителем, и которые были подобны данным, полученным на участках, обработанных гелем TAZORAC®. Гель TAZORAC® оставляли на участках лба на 5 мин и затем вытирали. Степень эксфолиации была меньше ожидавшейся, причем почти у всех субъектов не было раздражения или эксфолиации ни с одним из продуктов, содержащих ретиноид. Несмотря на минимальные уровни эритемы, на тестируемых участках на щеках наблюдалась значительно большая эритема, чем на тестируемых участках на лбу.

Продукт	Композиция Примера 1	Гель TAZORAC®	Носитель	Необработанные
	Лоб	Щеки	Лоб	Щеки
Средняя общая балльная оценка	2,2	1,7	1	0,2
Среднее квадратическое отклонение	7,3	6,6	2,2	0,5
p значение в сопоставлении с носителем*	0,445	0,624		

* p-значение по t-критерию Стьюдента

Таблица 12. Балльная оценка трансэпидермальной потери воды

День	Гель TAZORAC®		Композиция Примера 1		Композиция- носитель		Необработанные	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
1	18,2	3,3	18,3	3,5	17,1	3,4	17,1	3,4
2	18,3	4,6	18,7	4,5	17,9	4	17,2	4,4
3	21,0	4,4	22,7	6,8	19,9	4,6	19,9	5
4	19,8	4,4	23,1	8,3	20,1	5,7	19,8	4,9
5	23,2	7,2	25	14,3	22,4	6,8	21,6	6,1
6	24,7	10,3	24,6	9,3	21,6	4,3	20,1	4,5
7	24,9	5,5	30	12	22,9	3,8	22,2	4,7
8	26,1	8,8	30,9	10,8	22,8	3,3	21	3,3
9	25,3	6,0	28,7	9,1	22,2	4,1	21	3,9
10	25,9	7,3	29,7	8	23	4,6	20,8	4,4
11	25,0	7,3	28,2	8,6	22,6	3,4	20,7	4,4
12	24,4	7,5	26,9	7,6	21,9	3,6	20,2	4,6
13	27,6	8,7	31,4	10,7	24,5	4,5	23,6	5,4
14	26,2	9,8	28,9	6,2	22,9	4,1	21,4	3,7
15	29,2	12,9	32	8,8	25,8	6,2	23,7	5,6
16	26,3	9,6	31,5	10,6	22,8	4,4	21,7	4
17	23,7	6,4	27,4	6,2	21,9	3,8	20,6	4,3
18	27,0	14,7	27,9	8,9	21,8	3,8	20,7	4,3
19	26,2	9,6	28,9	9,6	21,3	3,4	20,3	4
20	25,5	8,2	27,1	9,2	21,4	3,6	20,9	4,6
21	25,5	8,3	25,9	8,8	22,1	4,2	20,1	3,5
22	23,8	8,5	25,9	9,6	19,5	4,1	18,5	3,2

SD - среднее квадратическое отклонение

В этом описании упоминаются различные источники информации. Все такие источники информации включены в это описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для местного применения для лечения кожных заболеваний, а именно угрей или псориаза, или уменьшения морщин на коже, содержащая: а) ретиноидное соединение или его фармацевтически приемлемую соль; б) по меньшей мере одну пенообразующую добавку; с) глюконолактон и токоферсолан как противораздражающие средства; и d) один или несколько дерматологически приемлемых наполнителей, при этом содержание глюконолактона составляет не менее чем 0,25% из расчета на общую массу композиции, содержание токоферсола составляет не менее чем 0,50% из расчета на общую массу композиции и общее содержание упомянутых противораздражающих средств составляет менее чем 3% из расчета на общую массу композиции.

2. Композиция для местного применения по п.1, отличающаяся тем, что пенообразующая добавка выбрана из лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, лаурилсаркозината натрия и лаурилсульфата натрия или их смесей.

3. Композиция для местного применения по п.1, отличающаяся тем, что ретиноидное соединение представляет собой тазаротен.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что данная композиция является рН-сбалансированной и имеет рН от 5 до 7.

5. Композиция по п.4, дополнительно содержащая один или несколько рН-регулирующих компонентов.

6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что упомянутый рН-регулирующий компонент выбран из гидроксида кальция, гидроксида натрия, гидроксида калия и триэтаноламина.

7. Композиция по п.4, отличающаяся тем, что данная композиция является предварительно нейтрализованной.

8. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что данная композиция представляет собой моющую композицию для местного применения, которая может быть нанесена и смыта не позднее чем через 15 мин.

9. Композиция по п.8, отличающаяся тем, что упомянутая пенообразующая добавка имеет значение гидрофильно-липофильного баланса (HLB) больше чем 10.

10. Композиция по п.8, отличающаяся тем, что упомянутая пенообразующая добавка выбрана из лаурилсульфата натрия, лаурет сульфосукцината динатрия, кокобетаина, лаурилсаркозината натрия или их смесей.

11. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит: а) масляную фазу, содержащую одно или несколько несмешиваемых с водой веществ, и б) гидрофильную фазу, содержащую воду, причем размер глобул D90 масляной фазы составляет по меньшей мере 2 мкм и меньше чем 50 мкм.

12. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что упомянутое ретиноидное соединение суспендировано в упомянутой композиции.

13. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что значительное количество ретиноидного соединения содержится в гидрофильной фазе.

14. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что упомянутая масляная фаза содержит одно или несколько несмешиваемых с водой веществ, выбранных из жирных спиртов, растительных масел, среднецепочечных триглицеридов, минерального масла или их смесей.

15. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что упомянутый размер глобул составляет меньше чем 20 мкм.

16. Композиция по п.1, причем упомянутая композиция обеспечивает среднее значение AUC_{0-24} тазаротеновой кислоты менее чем 2550 пг·ч/мл в 1-й день после обработки; или

среднее значение AUC_{0-24} тазаротеновой кислоты менее чем 5410 пг·ч/мл в 14-й день после обработки; или

среднее значение C_{max} тазаротеновой кислоты менее чем 160 пг/мл в 1-й день после обработки; или

среднее значение C_{max} тазаротеновой кислоты менее чем 315 пг/мл в 14-й день после обработки при применении в виде композиции для местного применения два раза в день в течение 14 дней.

17. Композиция по п.1, причем упомянутая композиция обеспечивает

среднее значение AUC_{0-24} тазаротеновой кислоты 1690 пг·ч/мл в 1-й день после обработки; или

среднее значение AUC_{0-24} тазаротеновой кислоты 4310 пг·ч/мл в 14-й день после обработки; или

среднее значение C_{max} тазаротеновой кислоты 110 пг/мл в 1-й день после обработки; или

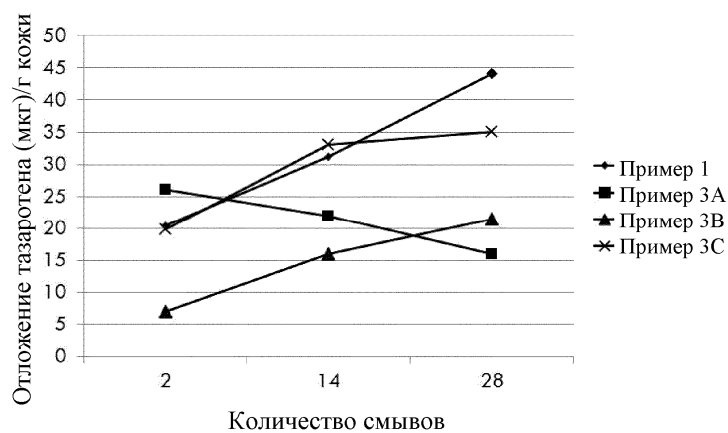
среднее значение C_{max} тазаротеновой кислоты 191 пг/мл в 14-й день после обработки

при применении в виде композиции для местного применения два раза в день в течение 14 дней.

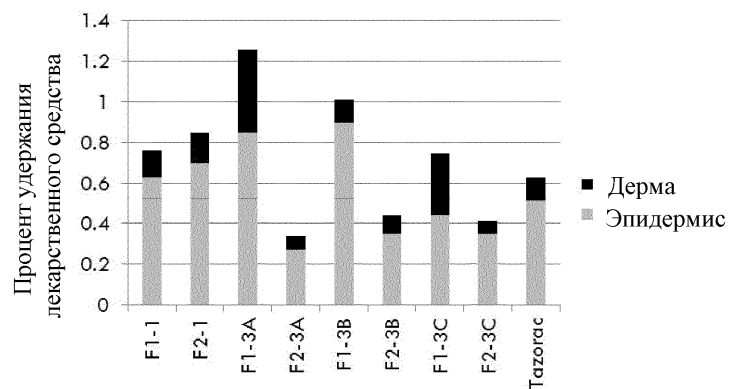
18. Композиция по п.16 или 17, отличающаяся тем, что композицию наносят и смывают не позднее чем через 5 мин, или не позднее чем через 4 мин, или не позднее чем через 3 мин, или не позднее чем через 2 мин, или не позднее чем через 1 мин.

19. Способ получения композиции для местного применения для лечения кожных заболеваний, включающий этапы: 1) получение ретиноидсодержащей дисперсии, что включает смешивание ретиноидного соединения или его фармацевтически приемлемой соли с пенообразующей добавкой и водой для получения дисперсии; 2) получение эмульсии смешиванием водной фазы и масляной фазы при гомогенизации; 3) получение композиции смешиванием ретиноидсодержащей дисперсии и эмульсии при гомогенизации; и 4) регулирование pH ретиноидсодержащей композиции для местного применения с использованием приемлемого pH-регулирующего компонента в диапазоне от 4 до 7, при этом упомянутую эмульсию этапа 2 предварительно нейтрализуют с использованием приемлемого pH-регулирующего компонента в диапазоне от 4 до 7; и добавляют глюконолактон и токоферсолан как противораздражающие средства, при этом содержание глюконолактона составляет не менее чем 0,25% из расчета на общую массу композиции, содержание токоферсолана составляет не менее чем 0,50% из расчета на общую массу композиции и общее содержание упомянутых противораздражающих средств составляет менее чем 3% из расчета на общую массу композиции.

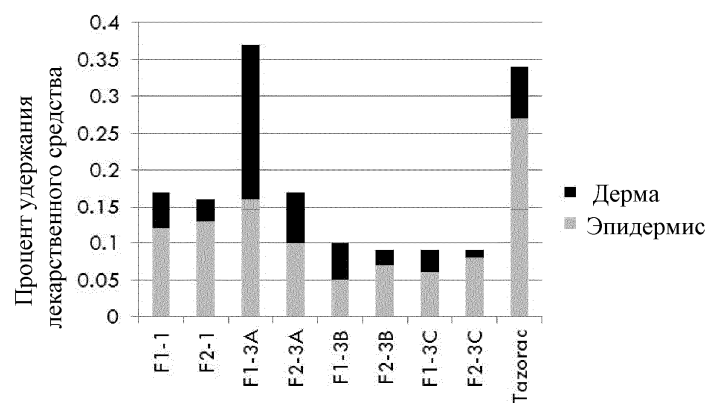
20. Способ по п.19, отличающийся тем, что ретиноидное соединение представляет собой тазаротен.



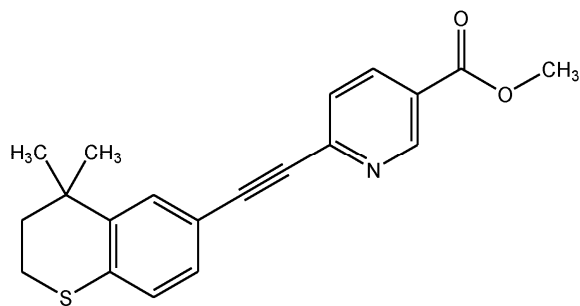
Фиг. 1



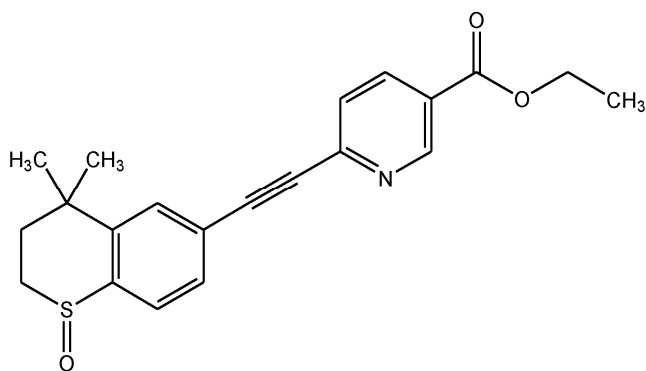
Фиг. 2



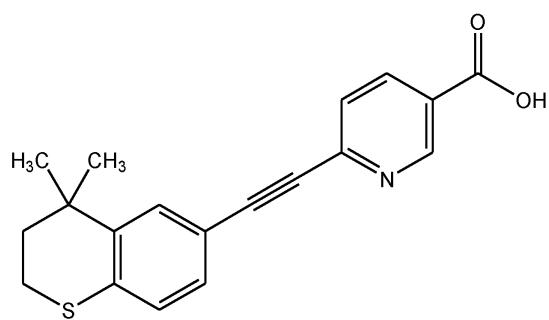
Фиг. 3



Фиг. 4А



Фиг. 4В



Фиг. 4С

