- (43) Дата публикации заявки 2020.04.03
- (22) Дата подачи заявки 2018.01.24

**(51)** Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)

## (54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ АПРЕМИЛАСТА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (31) 201741003041
- (32) 2017.01.27
- (33) IN
- (86) PCT/IN2018/050038
- (87) WO 2018/138737 2018.08.02
- **(71)** Заявитель:

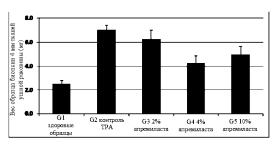
САРУДБХАВА ФОРМУЛАТИОНС ПРИВАТЕ ЛИМИТЕД (IN) (72) Изобретатель:

Среедхарала Венката Ноокараджу (IN)

(74) Представитель: Зуйков С.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к препаратам для местного применения, содержащим апремиласт. Изобретение также относится к способам получения таких препаратов и способам их использования при лечении кожных заболеваний или нарушений, таких как псориаз, дерматоз, экзема, розовые угри, обыкновенные угри, аллергии, контактный и атопический дерматит, зуд, себорея, рак кожи, воспаление и другие сопутствующие заболевания кожи.

| Лечение             | Вес образц | % уменьшения |      |
|---------------------|------------|--------------|------|
|                     |            |              |      |
|                     | Среднее    | СЭМ          |      |
| G1 здоровые образцы | 2,5        | 0,3          |      |
| G2 контроль ТРА     | 7,0        | 0,4          | 0,0  |
| G3 2% апремиласта   | 6,3        | 0,8          | 10,7 |
| G4 4% апремиласта   | 4,3        | 0,6          | 39,3 |
| G5 10% апремиласта  | 5,0        | 0,7          | 28,6 |



### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ АПРЕМИЛАСТА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

#### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Заявка относится к препаратам, содержащим апремиласт, для местного применения. Настоящая заявка также относится к способам получения таких препаратов и способам их применения при лечении кожных заболеваний или нарушений, таких как псориаз, дерматоз, экзема, розовые угри, обыкновенные угри, аллергии, контактный и атопический дерматит, зуд, себорея, рак кожи, воспаление и другие сопутствующие заболевания кожи.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Апремиласт является ингибитором фосфодиэстеразы4 (PDE4). Апремиласт известен в химии как N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоин-дол-4-ил]ацетамид, имеющий химическую структуру, как указано ниже:

#### Апремиласт

Апремиласт в настоящее время доступен только в качестве перорального препарата, выпускаемого фирмой Celgene Corp под торговым наименованием  $OTEZLA^{\text{®}}$ . Таблетки  $OTEZLA^{\text{®}}$  поставляются в дозировке 10, 20 и 30 мг для перорального введения. Таблетки  $OTEZLA^{\text{®}}$  показаны (1) для лечения пациентов с активным псориатическим артритом и (2) для лечения пациентов с умеренным и тяжелым псориазом, которые являются кандидатами для фототерапии или системной терапии.

Псориаз, хроническое, идиопатическое, генетически детерминированное и зависимое от окружающей среды расстройство лечилось эмпирически на протяжении веков с переменным успехом. Его связь с артропатией и его существенные психологические последствия привели к необходимости комплексного подхода для оптимального ухода. Псориаз является незаразным аутоиммунным заболеванием, которое поражает кожу и суставы. Он обычно вызывает появление красных чешуйчатых пятен на Чешуйчатые пятна, вызываемые псориазом, называемые псориатическими бляшками, являются зонами воспаления и чрезмерного воспроизведения кожи. В этих местах кожа быстро накапливается и принимает серебристо-белый вид. Бляшки часто встречаются на коже локтей и колен, но могут затронуть любую область, включая кожу головы и половых органов. В отличие от экземы, псориаз чаще можно обнаружить на сустава. Расстройство представляет собой разгибающей стороне повторяющееся состояние, которое варьирует по тяжести OT незначительных локализованы пятен для полного покрытия тела. Часто бывают затронуты ногти на руках и ногах (псориатическая дистрофия ногтей), что может рассматриваться как отдельное проявление. Псориаз может также вызвать воспаление суставов, известное как псориатический артрит. Десять-пятнадцать процентов людей с псориазом страдают от псориатического артрита. Причина псориаза не известна, но она, как полагают, имеет генетический компонент. Существует много способов лечения, но из-за его хронической рецидивирующей природы лечить псориаз затруднительно.

По данным Национального института здоровья (США), псориаз является одним из самых распространенных кожных заболеваний, от которого страдает более 3% населения США, или более чем 5 миллионов взрослых, из которых более 1,5 млн имеют умеренную и тяжелую форму заболевания. Хотя псориаз не является заболеванием со смертельным исходом, он негативно влияет на качество жизни в той же степени, что и болезни сердца и артрит (Rapp et al. 1999). Кроме того, у 10-30% пациентов с псориазом также проявляется форма артрита (псориатический артрит), который повреждает кость и соединительную ткань вокруг суставов. Кроме того, медиаторы воспаления, связанные с псориазом, могут увеличить риск развития ожирения, диабета, тромбоза и атеросклероза (Davidovici et al. 2010).

Розовые угри (розацеа) является хроническим заболеванием, которое характеризуется лицевой эритемой, а иногда красными куполообразными папулами и пустулами. Были идентифицированы четыре подтипа розацеа (фиматозный, эритематозно-

телеангиэктатический, папулезно-пустулезный и глазной) и три варианта (шаровидноскученный, скоротечный и фиматозный). Поскольку не существует никакого специального теста на розацеа, заболевание, как правило, диагностируется путем визуального осмотра, и в настоящее время лечится приемом антибиотиков перорального и местного применения, альфагидроксикислотным пилингом и дерматологической лазерной терапией (N. Scheinfeld, T. Berk, "A Review of the Diagnosis and Treatment of Rosacea" Postgraduate Medicine 2010, 122(1): 139-143). Для розацеа не существует лечения, и на протяжении всей жизни часто необходимо облегчение симптомов (В. Culp, N. Scheinfeld, "Rosacea: A Review" Pharmacy & Therapeutics 2009, 34(1): 38-45).

Термин «экзема» относится к набору клинических симптомов; он часто используется как общий термин для различных форм дерматита, в том числе атопического и контактного дерматита. Недавние исследования показали, что член семейства кателицидина пептидов имунной защиты (LL-37) выражается в небольших количествах в организме человека, но накапливается в коже, пострадавшей от таких заболеваний, как атопический дерматит (Р. Y. Ong et al., "Endogenous Antimicrobial Peptides and Skin Infections in Atopic Dermatitis" N Engl. J. Med. 2002, 347(15): 1151-1160), розацеа (К. Yamasaki et al., "Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in гозасеа" Nature Med. 2007, 13:975-980) и псориаз. Кроме того, наблюдается чрезмерная выработка цитокина IL-19 у пациентов с псориазом (Е. Witte et al., "IL-19 Is a Component of the Pathogenetic IL-23/IL-17 Cascade in Psoriasis" J. Invest. Dermatol.2014, 134:2757-2767). Получены также данные об участии лаброцитов в розацеа (Y. Muto et al., "Mast Cells Are Key Mediators of Cathelicidin-Initiated Skin Inflammation in Rosacea" J. Invest. Dermatol.2014, 134:2728-2736).

Хотя апремиласт доступен в качестве эффективной пероральной терапии псориаза, препарат в виде таблетки менее подходит для пациентов, которые испытывают трудности при глотании или чьи желудочно-кишечные побочные эффекты не снижаются даже после рекомендованного изменения пероральной дозы. Кроме того, данные клинических испытаний и опыт послепродажного наблюдения свидетельствуют о связи суицидальных наклонностей и поведения с использованием апремиласта. При клинических испытаниях также был выявлен дисбаланс случаев депрессии у пациентов, получавших апремиласт.

Таким образом, существует потребность в эффективном фармацевтическом препарате апремиласта, подходящем для местного применения, который преодолеет

проблемы, связанные с препаратом для перорального применения. Использование препарата для местного применения является выгодным в том, что он избегает пресистемного метаболизма, поглощения желудочно-кишечным трактом («ЖКТ»), что позволяет выполнять доставку активного ингредиента с относительно коротким биологическим периодом полувыведения, и/или узким терапевтическим окном, и облегчает равномерное дозирование в плазму активного ингредиента

Кроме того, существует неудовлетворенная потребность в улучшенных совместимых с пациентом препаратах для местного применения, которые эффективны при лечении кожных заболеваний, и которые обеспечивают улучшенную доставку активного вещества (апремиласта) в желаемом месте воздействия, с понижением неудобства и раздражения, повышением легкости использования для пациента, и с более длительным сроком действия.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка предлагает фармацевтический препарат, содержащий апремиласт в качестве активного вещества, пригодный для местного применения.

Таким образом, в одном варианте осуществления, настоящая заявка предлагает стабильные препараты для местного применения, содержащие терапевтически эффективное количество апремиласта, фармацевтически приемлемый носитель и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

В другом варианте осуществления настоящая заявка предлагает фармацевтические препараты, содержащие апремиласт в качестве активного вещества, в любой дозированной форме, пригодные для местного применения. Предпочтительно, препараты могут быть в форме, например, раствора, суспензии, дисперсии, эмульсии, крема, мази, геля, лосьона, пены, пасты или спрея.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка предлагает использование препаратов для местного применения, содержащих апремиласт в качестве активного вещества, для профилактики, улучшения или лечения кожных заболеваний или нарушений, таких как псориаз, дерматоз, экзема, розовые угри, обыкновенные угри, аллергии, контактный и атопический дерматит, зуд, себорея, рак кожи, воспаление и другие сопутствующие заболевания кожи.

В другом варианте осуществления заявка предлагает способы получения фармацевтически стабильных препаратов для местного применения, содержащих апремиласт.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ:

Фигура 1: измерение абсолютной толщины ушной раковины (в мм)

Фигура 2: воспалительный отек ушной раковины

Фигура 3 иллюстрирует % ингибирования отека ушной раковины при местном применении

Фигура 4: вес биопсии тканей ушной раковины (4 мм)

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к безопасному, эффективному и стабильному препарату с содержанием апремиласта для местного применения.

Соответственно, настоящее изобретение включает стабильные препараты для местного применения, содержащие терапевтически эффективное количество апремиласта, фармацевтически приемлемый носитель и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

Термин «стабильный», как он используется в настоящем описании, относится к физической стабильности и/или химической стабильности активного вещества в препарате для местного применения, причем изменение в содержании компонентов лекарственного средства и/или содержании примесей составляет менее 10% в ходе исследования стабильности при хранении препарата при 25 °C и относительной влажности 60%, или 30 °C и относительной влажности 65%, или 40 °C и относительной влажностии75% в течение периода 3, 6, 12, 18, или 24 месяцев.

Термин «местное применение», как он используется в настоящем описании, относится к препаратам, предназначенным для нанесения на кожу, ногти или слизистую.

Термин «апремиласт», как он используется в настоящем описании, включает в себя апремиласт и его соли, полиморфы, гидраты, сольваты, пролекарства, хелаты и комплексы.

В одном варианте осуществления изобретение предлагает препараты для местного применения, содержащие терапевтически эффективное количество апремиласта, фармацевтически приемлемый носитель и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, необходимое для облегчения, по крайней мере, одного симптома псориаза, дерматоза, экземы, розовых угрей, обыкновенных угрей, аллергии, контактного и атопического дерматита, зуда, себореи, рака кожи, воспаления или других сопутствующих заболеваний кожи. Например, терапевтически эффективное количество является достаточным для лечения (т.е. облегчения или уменьшения), по меньшей мере, одного из следющих симптомов: зуд, покраснение, воспаление, растрескивание, шелушение, кровотечение и т.д. Препарат для местного применения, по настоящему изобретению, содержит апремиласт в количестве от примерно 0,01% вес/вес до приблизительно 10% вес/вес от общего состава.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или перечисленный в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения на животных и, более конкретно, на людях.

Термин «носитель» обозначает органические или неорганические вещества, природные или синтетические, с которыми объединяется активный ингредиент для облегчения применения препарата. Подходящие материалы-носители включают в себя любой носитель или наполнитель, обычно используемый в качестве основы для растворов, дисперсий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, лосьонов, паст, спреев или пены для местного применения. Примеры включают в себя эмульгирующие вещества, инертные носители, в том числе углеводородные основы, эмульгирующие основы, нетоксичные растворители или водорастворимые основы, любые подходящие жидкие или гелевые носители, хорошо известные в данной области. Носитель должен быть способен растворять или диспергировать активное вещество на эффективном уровне, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Примеры включают в себя воду, физиологические солевые растворы, спирты (например, метанол, этанол, пропанол или бутанол), глицерин, гликоли (например, этиленгликоль, пропиленгликоль или

этоксидигликоль), полиэтиленгликоль (например, MW 400 – 20000), смеси воды и спирта/гликоля и т.п.. Подходящие носители и разбавители для некоторых вариантов осуществления включают в себя, например, воду, физиологический раствор, изотонические солевые растворы, например, фосфатный солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этоксидигликоль, диметилсульфоксид (ДМСО) и тому подобное, или их сочетания.

Подходящие носители также включают водные и маслянистые носители, такие как, например, медицинский вазелин, изопропилмиристат, ланолин или спирты ланолина, минеральные масла, ароматные или эфирные масла, масло экстракта настурции, сорбитан моноолеат, цетостеариловый спирт (вместе или в различных сочетаниях), и детергенты (например, полисорбаты (полиоксиэтиленсорбитана монолаурат), такие как полисорбат 20, 40, 60, или 80, стеарат полиоксила или лаурилсульфат натрия). Один или несколько материалов-носителей могут смешиваться с водой с образованием лосьона, геля, крема, полутвердого состава или т.п.. Другие подходящие носители включают эмульсию типа «вода в масле» или «масло в воде» и смесь эмульгаторов и смягчающих веществ с растворителями, такими как стеарат сахарозы, кокоат сахарозы, дистеарат сахарозы, минеральное масло, пропиленгликоль, 2-этил-1,3-гександиол, полиоксипропилен-15-стеариловый эфир, вода или их сочетание. Например, может использоваться эмульсия, содержащая воду, глицерин, стеарат, глицерин, минеральное масло, синтетический спермацет, цетиловый спирт или их сочетание.

Количество носителя может составлять примерно от 5% до примерно 99% от общей массы препарата.

В качестве неограничивающего примера, фармацевтически приемлемый носитель может содержать воду, глицерин, вазелин, стеариновую кислоту, гликоль стеарат, диметикон, изопропилизостеарат, крахмал тапиоки, цетиловый спирт, глицерил стеарат, алюмосиликат магния, карбомер, этилен брассилат, триэтаноламин, двунатриевую ЭДТК, феноксиэтанол, метилпарабен, пропилпарабен, этанол, биополимеры (например, гиалуронат натрия), липосомы, носители с нано- и микрочастицами и/или диоксид титана.

В вариантах осуществления препараты по настоящей заявке включают наполнители, в том числе, помимо прочего, эмульгаторы, соэмульгаторы, усилители проницаемости или проникновения, растворители, сорастворители, смягчающие вещества,

пропелленты, антиоксиданты, консерванты, буферные вещества, гелеобразующие или загущающие вещества, полимеры, пластификаторы, пленкообразователи, поверхностно-активные вещества, успокаивающие агенты, модификаторы рН, солюбилизаторы, стабилизаторы, увлажнители, масляные основы и т.п..

Термин «смягчающее вещество», как он используется в настоящем описании, относится к веществу, которое помогает удерживать влагу в коже, а также помогает контролировать скорость испарения и липкость препарата. Кроме того, смягчающие вещества оказывают смягчающее или успокаивающее воздействие на поверхность кожи. Подходящие примеры смягчающих веществ выбираются из группы, состоящей из жирных кислот, триглицеридов, таких как смеси каприловых и каприновых триглицеридов (например,  $Crodamol^{TM}$ ), пальмитинового триглицерида, олеинового триглицерида, каприлового триглицерида, капринового триглицерида и линолевого триглицерида; сложных эфиров жирных кислот, таких как изопропилмиристат, изопропилпальмитат, дибутиладипинат и дибутилфталат; многоатомных спиртов, таких как пропиленгликоль, бутиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и сорбит; жирных кислот, таких как олеиновая кислота и стеариновая кислота; масел, таких как минеральное масло, ланолиновое масло, кокосовое масло, масло какао, оливковое масло, масло жожоба и касторовое масло; циклометикона; гидрогенизированного ланолина; восков; лецитина; или их смесей. Предпочтительно, смягчающее вещество выбирается из группы, состоящей из жирных кислот, триглицеридов, сложных эфиров жирных кислот и многоатомных спиртов.

Термин «пропеллент», как он используется в настоящем описании, относится к веществу, которое помогает распределять препарат из контейнера. Подходящие примеры пропеллентов выбираются из группы, состоящей из обычных, не разрушающих озоновый слой углеводородных пропеллентов, включая пропан, бутан, изобутан, циклопропан, 1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, 1,1-дифторэтан, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан и их смеси; фторуглеродный газ; и сжиженный нефтяной газ.

Термин «эмульгирующие вещества», как он используется в настоящем описании, включает в себя широкий спектр катионных, анионных, цвиттерионных и амфотерных поверхностно-активных веществ, которые известны в данной области техники. Неограничивающие примеры анионных эмульгаторов включают лаурилсульфат натрия, алкиловый эфир изоциановой кислоты, алкил и алкилэфирсульфаты и их соли, алкил и

алкилэфирфосфаты и их соли, алкилметилтаураты и мыло (например, соли щелочных металлов и соли натрия или калия) жирных кислот.

Примеры амфотерных и цвиттерионных эмульгирующих веществ включают в себя вещества, которые широко описаны как производные алифатических вторичных и третичных аминов, в которых алифатический радикал может быть прямой или разветвленной цепью, причем один из алифатических заместителей содержит от примерно 8 до примерно 22 атомов углерода, а один содержит анионную воду солюбилизирующей группы, например, карбокси, сульфонат, сульфат, фосфат или фосфонат. Конкретные алкилиминоацетаты, иминодиалканоаты и примеры включают иминоалканоаты, имидазолин и производные аммония. Другие подходящие амфотерные и цвиттерионные включают бетаины, эмульгирующие вещества сультаины, гидроксисультаины, алкилсаркозинаты и алканолзаркозинаты.

Неионные эмульгирующие вещества включают в себя вещества, которые могут быть широко определены как продукты конденсации жирных спиртов, например, спиртов С8-30, с сахарными или крахмальными полимерами, т.е. гликозидами. Различные сахара включают, помимо прочего, глюкозу, фруктозу, маннозу и галактозу, и различные жирные спирты включают, помимо прочего, дециловый спирт, цетиловый спирт, стеариловый спирт, лауриловый спирт, миристиловый спирт, олеиловый спирт и т.п..

Другие полезные неионные эмульгирующие вещества включают продукты конденсации алкиленоксидов с жирными кислотами, такие как алкиленоксидные сложные эфиры жирных кислот. Другим неионными поверхностно-активными веществами являются продукты конденсации алкиленоксидов с 2 молями жирных кислот, например, алкиленоксидные диэфиры жирных кислот.

Силиконовыми эмульгирующими веществами, как правило, являются органически модифицированные органополисилоксаны, иногда называемые силиконовыми поверхностно-активными веществами. Полезные силиконовые эмульгирующие вещества включают кополиолы диметикона. Эти материалы являются полидиметилсилоксанами, которые были модифицированы для включения полиэфирных боковых цепей, таких как цепи полиэтиленоксида, цепи полипропиленоксида, смеси этих цепей и полиэфирных цепей, содержащих фрагменты, полученные как из этиленоксида, так и пропиленоксида.

Количество эмульгирующего вещества может составлять примерно от 0,25% до примерно 45% от общей массы препарата.

Термин «соэмульгаторы» или вспомогательные эмульгирующие вещества включает в себя полиоксилглицериды, такие как олеоилмакроголглицериды (Labrafil® M 1944CS), линолеоилмакроголглицериды (Labrafil® M 2125CS), каприлокапроилмакроголглицериды (Labrasol®), цетиловый спирт (и) цетет-20 (и) стеарет-20 (Emulcire ™ 61 WL 2659), глицерил стеарат (и) ПЭГ-75 стеарат (Gelot® 64), а также любые их смеси.

А «усилитель проницаемости» или «усилитель проникновения» представляет собой компонент, используемый для повышения скорости проникновения лекарств через кожу или слизистую оболочку, например, путем временного уменьшения непроницаемости кожи или мембраны. Усилители проницаемости также называют «ускорителями» и «промоторами абсорбции». Существует много усилителей проникновения, которые могут использоваться. Различные полезные усилители проницаемости включают, например: полиолы и сложные эфиры, в том числе полиэтиленгликоль, полиэтиленгликоль монолаурата и бутандиола; сульфоксиды, в том числе диметилсульфоксид и децилметилсульфокси; простые эфиры, в том числе моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (например, Transcutol® P) и монометиловый эфир диэтиленгликоля; жирные кислоты, в том числе лауриновую кислоту, олеиновую кислоту и валериановую кислоту; сложные числе изопропилмиристат, изопропилпальмитат, эфиры жирных кислот, в том метилпропионат И этилолеат; азотистые соединения, включая мочевину, диметилацетамид, диметилформамид 2-пирролидон, этаноламин, метил-2-пирролидон, диэтаноламин и триэтаноламин; терпены; алканоны; органические кислоты, в том числе салициловую кислоту, лимонную кислоту и янтарную кислоту; и любые их смеси. Кроме того, один или более поверхностно-активных веществ также могут быть использованы в качестве усилителя проницаемости или проникновения.

Усилитель проницаемости может быть использован в концентрациях в пределах от примерно 0,001-15%, предпочтительно, около 0,05-12%, более предпочтительно, около 3-10% от общей массы препарата.

Термин «консервант» относится к природному или синтетическому химическому веществу, которое добавляется к продуктам для предотвращения разложения путем микробного роста, либо нежелательных химических изменений. Консерванты

предпочтительно входят в препарат для защиты от роста потенциально вредных микроорганизмов. Тогда как микроорганизмы имеют тенденцию к росту в водной фазе, микроорганизмы могут также находиться в гидрофобной или масляной фазе. Подходящие консерванты для препарата по настоящему изобретению включают, помимо прочего, метилпарабен, пропилпарабен, бензиловый спирт, хлоркрезол, хлорид бензалкония, хлорид цетримониум, эдетат натрия, борную кислоту, а также любые их смеси.

Количество консерванта может составлять примерно от 0,25% до примерно 25% от общей массы препарата.

Термин «антиоксиданты» относится к веществам, которые ингибируют окисление или подавляют реакцию, вызываемую кислородом или пероксидами. Антиоксиданты, особенно жирорастворимые антиоксиданты, могут поглощаться в клеточную мембрану, чтобы нейтрализовать радикалы кислорода и, тем самым, защитить мембрану. Подходящие антиоксиданты для препаратов по настоящему изобретению включают, помимо прочего, аскорбиновую кислоту (витамин С), глутатион, липоевую кислоту, мочевую кислоту, каротины, альфа-токоферол (витамин Е), убихинол, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, натрия бензоат, натрия тиосульфат, пропилгаллат (РG, Е310) и трет-бутилгидрохинон.

Количество антиоксиданта может составлять примерно от 0,01% до примерно 20% от общей массы препарата.

Термин «растворитель» относится к компонентам, которые помогают растворении лекарственного средства в препарате. Растворители служат для поддержания раствора лекарственного средства в препарате. Некоторые растворители могут также повысить проникновение лекарственного средства через кожу и/или действовать в качестве увлажнителей. Для стероидных препаратов растворители могут включать не смешивающиеся с водой вещества, такие как сложные эфиры жирных кислот природных растительного жирных кислот, триглицериды животного или происхождения, триглицериды средней цепи, смеси моно-, ди- и/или триглицеридов, гидрогенизированные растительные масла и их смеси. Некоторые конкретные примеры включают касторовое масло, жидкий ланолин, цитрат триизоцетил триглицериды, имеющие 10-18 атомов углерода, каприловые/каприновые триглицериды, кокосовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, льняное масло, оливковое масло, пальмовое масло, подсолнечное масло, ореховое масло, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монометиловый эфир диэтиленгликоля, насыщенные парафиновые масла, легкие или тяжелые минеральные масла, растительные масла или глицериды, и т.п..

Термин «пластификатор», как он используется в настоящем описании, представляет собой вещество, которое помогает препарату в формировании гибкой, клейкой пленки на коже. Подходящие пластификаторы выбираются из группы, состоящей из кислот, сложных эфиров лимонной кислоты, диметилизосорбида, касторового масла, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина, олеиновой кислоты, лимонной кислоты, адипиновой кислоты, сложных эфиров фосфорной кислоты, сложных эфиров жирных кислот, производных гликолей, углеводородов и их производных, полиэфиров бутандиола, диэтилфталата, дибутилфталата, хлорированных парафинов и их смесей.

Термин «пленкообразователь», как он используется в настоящем описании, представляет собой вещество, которое образует устойчивую пленку на участке поверхности при нанесении. Подходящие пленкообразователи выбираются из группы, состоящей из акриловых полимеров или сополимеров, таких как кислоты, сополимеры метакриловой кислоты; производных целлюлозы, таких как ацетат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилцеллюлоза этилцеллюлоза; поливинилацетата; поливинилового спирта; повидона; винилацетата; и их смесей. Эти пленкообразователи могут частично растворяться под воздействием влаги из кожи или воздуха, в результате чего формируется пористая пленка. Эта пористость тэжом быть повышена за счет включения дополнительных водорастворимых добавок. Водорастворимой добавкой предпочтительно может быть пропиленгликоль, лаурилсульфат натрия, полоксамеры, полиоксил 35 касторового масла, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового цетомакроголь, масла, полиэтиленгликоль, транскутол или их смеси.

Подходящие рН-регулирующие вещества выбираются из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых органических или неорганических кислот или основ, таких как гидроксид натрия, трометамин, соляная (хлористоводородная) кислота, неорганические оксиды, неорганические соли слабых кислот и их смеси.

Необязательно, препараты по настоящему изобретению могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных активных ингредиентов, таких как

антибактериальное средство, дезинфицирующее средство, противогрибковое средство, обезболивающее средство, противовоспалительное средство, смягчающие средства, местные анестетики и т.п..

Дополнительные активные вещества могут включать в себя, помимо прочего, 6-MP, метотрексат, азатиоприн сульфасалазин, месалазин, олсалазинхлорохинин/гидроксихлорохин, пеницилламин, ауротиомалат (внутримышечный И пероральный), азатиоприн, колхицин, кортикостероиды (пероральные, вдыхаемые и для местной инъекции), бета-2 агонисты адренорецепторов (сальбутамол, тербуталин, сальметерал), ксантины (теофиллин, аминофиллин), кромогликат, недокромил, кетотифен, ипратропий и окситропий, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофенолатемофетил, лефлуномид, терифлуномид, НПВС, например, ибупрофен, кортикостероиды, такие как преднизолон, ингибиторы фосфодиэстеразы, агонисты аденозина, антитромботические вещества, ингибиторы комплемента, адренергические вещества, вещества, которые препятствуют сигнализации посредством провоспалительных цитокинов, таких как TNFa или IL-1 (например, ингибиторы киназы IRAK, NIK, IKK, р38 или МАР), ингибиторы фермента, преобразующего IL- IB, ингибиторы фермента, преобразующего TNFa (TACE), ингибиторы сигнализации Тклеткок, такие как ингибиторы киназ, ингибиторы металлопротеиназ, сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркантопурины, ингибиторы фермента, преобразующего ангиотензин, растворимые рецепторы цитокинов и их производные (например, растворимые рецепторы TNF p55 или p75 и производные p75 TNFRIgG (ENBREL™ и p55 TNFRIgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), противовоспалительные цитокины (например, IL-4, IL-10, IL-12, IL- 13 and TGFP), целекоксиб, фолиевая кислота, гидроксихлорохин сульфат, рофекоксиб, этанерцепт, инфликсимаб, напроксен, вальдекоксиб, сульфасалазин, метилпреднизолон, мелоксикам, метилпреднизолон ацетат, ауротиомалат аспирин, триамцинолон ацетонид, пропоксифен напсилат/апап, фолиевая кислота, набуметон, диклофенак, пироксикам, этодолак, диклофенак натрия, оксапрозин, оксикодон НС1, гидрокодон битартрат/апап, диклофенак натрия/мизопростол, фентанил, анакинр, человеческий рекомбинант, трамадол HC1. салсалат, сулиндак, цианокобаламин/фа/пиридоксин, ацетаминофен, алендронат натрия, преднизолон. морфина сульфат, гидрохлорид лидокаина, индометацин, глюкозамин сульф/хондроитин, амитриптилин НС1, сульфадиазин, оксикодон НС1/ацетаминофен, олопатадин НС1, мизопростол, напроксен натрия, омепразол, циклофосфамид, ритуксимаб, IL- 1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL- 18 BP, ahtu-IL-18, ahtu-IL-15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-

548, VX-740, рофлумиласт, IC-485, PSORIASIS C-801 и месопрам. Пригодные противомикробные средства включают в себя, помимо прочего, соли четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония.

Некоторые из вспомогательных веществ, описанных выше, могут выполнять больше одной функции в препарате. Например, вещество может быть одновременно растворителем и усилителем проникновения, или одновременно растворителем и носителем. Категории материалов, описанные выше, не должны быть истолкованы какимлибо образом как ограничивающие или запрещающие.

В другом варианте осуществления настоящая заявка предлагает фармацевтические препараты, содержащие апремиласт в качестве активного вещества, в любой дозированной форме, пригодные для местного применения. Предпочтительно, препараты могут быть в форме, например, раствора, суспензии, дисперсии, эмульсии, крема, мази, геля, лосьона, пены, пасты или спрея.

Известны различные системы доставки местного применения, которые могут быть использованы для введения препарата по настоящему изобретению, например, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы и т.д.

Для нераспыляемых лекарственных форм местного применения, как правило, используются формы от вязких до полутвердых или твердых, включающие носитель или один или несколько наполнителей, совместимых с местным применением и имеющих динамическую вязкость предпочтительно большую, чем у воды. Подходящие составы включают, помимо прочего, растворы, суспензии, эмульсии, кремы, мази, порошки, линименты и т.п., которые, при необходимости, стерилизуются или смешиваются со вспомогательными веществами (например, консервантами, стабилизаторами, смачивающими веществами, буферами или солями) для воздействия на различные свойства, такие как, например, осмотическое давление.

В вариантах осуществления препараты могут быть в форме эмульсии. Эмульсия может быть в форме эмульсии типа «масло в воде» или эмульсии типа «вода в масле». Эмульсия на водной основе, такая как эмульсия типа «масло в воде», часто имеет более низкую вязкость, чем другие типы эмульсий, и проявляет заметную стабильность при хранении. Как правило, эмульсии типа «масло в воде» обладают лучшими свойствами в

отношении ощущений на коже при нанесении, так как они создают ощущение, схожее с водным материалом.

Другие подходящие лекарственные формы для местного применения включают распыляемые аэрозольные препараты, в которых активный ингредиент, предпочтительно в сочетании с твердым или жидким инертным носителем, упакован в смеси с летучим веществом под давлением (например, газообразным пропеллентом, таким как фреон), или в гибкой бутылке.

Термин «кремы» в данном описании относится к вязким жидкостям или полутвердым эмульсиям типа «масло в воде» или «вода в масле». Основы кремов смываются водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Кремы типа быть приготовлены с использованием «вода масле» МОГУТ подходящего эмульгирующего вещества со свойствами, аналогичными, помимо прочего, жирным спиртам, таким как цетиловый спирт или цетостеариловый спирт, и эмульгирующему воску. Кремы типа «масло в воде» могут быть приготовлены с использованием эмульгирующего вещества, такого как цетомакроголевый эмульгирующий воск. Подходящие свойства включают способность модифицировать вязкость эмульсии, а также физическую и химическую стабильность, в широком диапазоне рН. Растворимая или смешиваемая с водой основа крема может содержать систему консервантов, а также может иметь буфер для поддержания приемлемого физиологического рН.

Термин «мази» в данном описании относится к полутвердым препаратам, которые включают активное вещество, включенное в жировую, восковую или синтетическую основу. Мази обычно основаны на вазелине или других производных нефти. Конкретной основой используемой мази, как будет понятно специалистам в данной области техники, будет основа, которая обеспечит подходящую доставку лекарственных средств и другие желательные характеристики, такие как смягчение или тому подобное.

Термин «гели» в данном описании относится к прозрачному, желеобразному, полутвердому или твердому веществу, полученному из полимеров с высокой молекулярной массой на водной или спиртовой основе. Спиртовые гели часто сушат и охлаждают. Неспиртовые гели обладают более смазывающими свойствами. В некоторых вариантах осуществления гелевые составы будут включать в себя одни и те же или

подобные компоненты, в виде раствора или дисперсии, с добавлением гелеобразующего вещества.

Термин «лосьоны» в данном описании относится к жидким или полужидким препаратам, в которых твердые частицы, в том числе активное вещество, присутствуют в водной или спиртовой основе. Лосьоны, как правило, являются суспензией твердых веществ, и могут включать в себя жидкую масляную эмульсию типа «масло в воде». Лосьоны часто являются предпочтительными препаратами из-за легкости нанесения более жидкого препарата. Лосьоны обычно содержат суспендирующие средства для получения лучших дисперсий, а также соединения, полезные для локализации и удержания контакте c кожей, активного вещества В например, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия или т.п..

Термин «пена» в данном описании относится к препаратам, предназначенным для доставки в виде аэрозоля из контейнера под давлением, посредством подходящего аппликатора, с использованием инертного пропеллента. Подходящие наполнители для состава основы пены включают в себя, помимо прочего, пропиленгликоль, эмульгирующий воск, цетиловый спирт и глицерил стеарат.

«Пасты» представляют собой полутвердые лекарственные формы, в которых активное вещество суспендируется в подходящей основе. В зависимости от природы используемой основы, пасты подразделяются на жирные пасты или пасты, изготовленные из однофазного водного геля. Основой жирной пасты, как правило, является вазелин, гидрофильный вазелин, или тому подобное. Пасты, изготовленные из однофазных водных гелей, как правило, включают карбоксиметилцеллюлозу или подобное вещество в качестве основы.

Термин «аэрозоли», как он используется в настоящем описании, означает средство для дозирования препарата в виде массы или струи капель из дозирующей системы.

В одном аспекте настоящего изобретения местное применение препаратов по настоящей заявке образует отложение на коже без формирования окклюзивной пленки, тем самым расширяя продолжительность действия активного вещества, позволяя «дышать» коже.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка предлагает использование препаратов для местного применения, содержащих апремиласт в качестве активного вещества, для профилактики, улучшения или лечения кожных заболеваний или нарушений, таких как псориаз, дерматоз, экзема, розовые угри, обыкновенные угри, аллергии, контактный и атопический дерматит, зуд, себорея, рак кожи, воспаление и другие сопутствующие заболевания кожи.

В одном варианте осуществления препараты для местного применения по настоящей заявке являются полезными в лечении псориаза, а также дополнительно могут оказывать увлажняющее и/или успокаивающее действие в месте нанесения на кожу. В одном варианте осуществления препараты уменьшают сухость, которая сопровождает наращивание кожи в псориатических бляшках. В еще одном варианте осуществления препараты могут наноситься непосредственно на псориатические поражения или дерматоз и могут помочь уменьшить воспаление, удалить шелушение, уменьшить сменяемость кожи и/или очистить пораженные участки кожи в районе бляшек.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает облегчение раздражения кожи, дискомфорт, зуд и другие симптомы, вызванные различными состояниями, в том числе, помимо прочего, псориазом, дерматозом, экземой, розовыми угрями, обыкновенными угрями, аллергией, контактным и атопическим дерматитом, пруритом, себореей, раком кожи, воспалением и другими сопутствующими заболеваниями кожи.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает безопасный и коммерчески перспективный способ получения терапевтически эффективного препарата с содержанием апремиласта для местного применения, который является достаточно стабильными, чтобы обеспечить приемлемый срок годности при хранении.

Таким образом, в другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения препаратов для местного применения, содержащих апремиласт, и эффективных в лечении псориаза, дерматоза, экземы, розовых угрей, обыкновенных угрей, аллергии, контактного и атопического дерматита, зуда, себореи, рака кожи, воспаления и других сопутствующих заболеваний кожи. Препараты по настоящему изобретению могут быть получены с помощью любого из способов и методов, известных в данной области техники. Изобретатель разработал различные процедуры получения и разновидности наполнителей масляной и водной фаз,

поверхностно-активных веществ и усилителей растворимости и эмульгаторов с целью разработки стабильных, однородных и косметически приемлемых препаратов.

Принципы, предпочтительные варианты осуществления и принципы действия настоящего изобретения были указаны в приведенном выше описании. Однако изобретение, которое защищается настоящим документом, не должно быть истолковано, как ограниченное конкретными раскрытыми формами, так как они должны рассматриваться как иллюстративные, а не ограничительные. Специалистами в данной области техники могут быть предложены вариации и изменения, без отхода от сущности настоящего изобретения.

Примеры, приведенные ниже, дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны быть истолкованы как каким-либо образом ограничивающие его объем. В частности, условия обработки являются лишь примерами, и могут быть легко изменены специалистом в данной области техники.

#### Примеры:

Пример 1: Препарат с содержанием апремиласта для местного применения

| Компонент       | % в весовом соотношении |
|-----------------|-------------------------|
| Апремиласт      | 2,0                     |
| Этиловый спирт  | 90,3                    |
| Изопропилмирист | 7,30                    |
| ат              |                         |
| Лаурилсульфат   | 0,1                     |
| натрия          |                         |
| Ундециленовая   | 0,3                     |
| кислота         |                         |

- а) Апремиласт растворяется в части этилового спирта при перемешивании.
- b) Изопропилмиристат и ундециленовая кислота добавляется в раствор при перемешивании на этапе (a).
- с) Оставшееся количество этилового спирта добавляется в раствор на этапе (б) и перемешивается.

Пример 2: Препарат с содержанием апремиласта для местного применения

| ом соотношении |
|----------------|
|                |
|                |
|                |
|                |
|                |
|                |
|                |

#### Последовательность действий:

- а) Апремиласт растворяется в части этилового спирта при перемешивании.
- b) Йодиды и тиосульфат натрия растворяется в воде.
- с) Раствор, полученный на этапе (б) добавляется при перемешивании в раствор этапа (а).
- d) Объем доводится до требуемого количества путем добавления этилового спирта и воды к раствору этапа (в) и перемешивается.

Пример 3: Препарат с содержанием апремиласта для местного применения

| Компонент         | % в         | весовом % в | весовом |
|-------------------|-------------|-------------|---------|
|                   | соотношении | соотношении |         |
| Апремиласт        | 2,0         | 4,0         |         |
| Этиловый спирт    | 74,74       | 6,15        |         |
| Изопропилмиристат | 12,0        | 10,0        |         |
| Транскутол        | 3,0         | 9,0         |         |
| Минеральное масло | 7,26        | 69,85       |         |
| Акриловый полимер | 1,0         | 1,0         |         |

- а) Апремиласт растворяется в смеси изопропилмиристата, минерального масла и транскутола при перемешивании.
  - b) Акриловый полимер растворяется в этаноле.
- с) Раствор, полученный на этапе (б) добавляется при перемешивании в раствор этапа (а).

d) Объем доводится до требуемого количества путем добавления этилового спирта и минерального масла к раствору этапа (в) и перемешивается.

Пример 4: Препарат с содержанием апремиласта для местного применения

| Компонент                         | % в         | % в         |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
|                                   | весовом     | весовом     |
|                                   | соотношении | соотношении |
| Апремиласт                        | 4,0         | 2,0         |
| Полиэтиленгликоль / этиленгликоль | 7,5         | 7,5         |
| пальмитостеарат                   |             |             |
| Минеральное масло                 | 7,06        | 7,06        |
| Олеиловые полиоксиглицериды       | 2,94        | 2,94        |
| Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля | 5,0         | 5,0         |
| Пропилпарабен                     | 0,8         | 0,8         |
| Метилпарабен                      | 0,2         | 0,2         |
| Бутилированный гидрокситолуол     | 0,05        | 0,05        |
| Гидроксиэтилцеллюлоза             | 0,1         | 0,00        |
| Ксантановая камедь                | 0,00        | 0,01        |
| Вода                              | 72,35       | 74,35       |

- а) Полиэтиленгликоль и этиленгликоль пальмитостеарат, олеиловые полиоксиглицериды и минеральное масло смешиваются и нагреваются до температуры около 50-70  $^{\circ}$ C.
- b) Пропилпарабен, метилпарабен и бутилированный гидрокситолуол смешиваются с жидкостью (a) при непрерывном перемешивании при температуре около 50-70 °C.
  - с) Апремиласт смешивается с моноэтиловым эфиром диэтиленгликоля.
  - d) Материал (в) смешивается с материалом (б).
  - е) Гидроксиэтилцеллюлоза или ксантановая камедь растворяются в воде.
- f) Масляная фаза (г) медленно добавляется к водной фазе (д), или наоборот, при температуре около 50-70 °C при непрерывном перемешивании.
- g) Смесь (e) гомогенизируется и охлаждается до температуры окружающей среды.

Пример 5: Препарат с содержанием апремиласта для местного применения

|      | Компонент         | % B         | Becobom % B | весовом |
|------|-------------------|-------------|-------------|---------|
|      |                   | соотношении | соотношении |         |
|      | Апремиласт        | 2,0         | 4,0         |         |
|      | Этиловый спирт    | 49,0        | 47,25       |         |
|      | Полиэтиленгликоль | 48,85       | 48,75       |         |
| 400  |                   |             |             |         |
|      | Лаурилсульфат     | 0,1         | 0,1         |         |
| натр | ия                |             |             |         |

Последовательность действий:

- а) Апремиласт растворяется в части этилового спирта при перемешивании.
- b) Полиэтиленгликоль 400 добавляется при перемешивании в раствор этапа (a).
- с) Лаурилсульфат натрия добавляется при перемешивании в раствор этапа (б).
- d) Оставшееся количество этилового спирта добавляется в раствор этапа (в) и перемешивается.

Пример 6: Препарат с содержанием апремиласта для местного применения

| Компонент   | 0∕0 B       | Becobom % B | весовом |
|---|-------------|-------------|---------|
|   | соотношении | соотношении |         |
| Апремиласт  | 2,0         | 4,0         |         |
| Этиловый спирт                                    | 47,0        | 45,0        |         |
| Каприловые и                                      | 50,0        | 50,0        |         |
| каприновые триглицериды (Crodamol <sup>TM</sup> ) |             |             |         |
| Олеиновая кислота                                 | 0,85        | 0,85        |         |
| Лаурилсульфат натрия                              | 0,1         | 0,1         |         |

- а) Апремиласт растворяется в части этилового спирта при перемешивании.
- b) Crodamol<sup>TM</sup> добавляется при перемешивании в раствор этапа (а).

- с) Олеиновая кислота добавляется при перемешивании в раствор этапа (б).
- d) Лаурилсульфат натрия добавляется при перемешивании в раствор этапа (в).
- е) Оставшееся количество этилового спирта добавляется в раствор этапа (г) и перемешивается.

Пример 7: Препарат с содержанием апремиласта для местного применения

|      | Компонент     | %           | В | весовом | % в весовом соотношении |
|------|---------------|-------------|---|---------|-------------------------|
|      |               | соотношении |   |         |                         |
|      | Апремиласт    | 2,0         |   |         | 4,0                     |
|      | Пропиленглико | 50,95       |   |         | 50,95                   |
| ЛЬ   |               |             |   |         |                         |
|      | Этиловый      | 47,0        |   |         | 45,0                    |
| спир | Т             |             |   |         |                         |

#### Способ изготовления:

- а) Апремиласт растворяется в части этилового спирта при перемешивании.
- b) Полиэтиленгликоль 400 добавляется при перемешивании в раствор этапа (a).
- с) Оставшееся количество этилового спирта добавляется в раствор этапа (б) и перемешивается.

# Пример 8: Доклинические исследования с использованием испытываемых составов

Эффективность испытываемых составов определялась в исследованиях с использованием возбужденного 12-О-тетрадеканоилфорболом-13-ацетатом (ТРА) воспаления ушной раковины у мышей.

#### Принцип:

Чрезмерная пролиферация кератиноцитов является характеристикой псориаза, и этот тип клеток является общепринятой мишенью терапии этого заболевания. В настоящем исследовании хроническое воспаление кожи возбуждалось путем повторного местного применения ТРА, который характеризуется длительной реакцией кожи и эпидермальной гиперплазией.

#### Животное:

Используемой животной моделью служили мыши, самцы, C57BL/6, от 6 до 8недельного возраста.

#### Протокол:

- а) Животные были отобраны случайным образом на основе массы тела и разделены на шесть различных групп, состоящих из 8 животных.
- b) 20 мкл раствора ТРА, содержащего 2 мкг ТРА в несущем веществе (2% ДМСО и 98% метанола) наносили местно на брюшную и спинную стороны (10 мкл каждой стороны) правого уха всех животных, за исключением группы G1 в день 0, 2, 4, 7 и 9.
- с) Группа G1 и G2 были местно обработаны гелевым составом плацебо на правом ухе.
- d) Группы G3, G4 и G5 были местно обработаны испытываемым препаратом, содержащим апремиласт (концентрация 2% в весовом соотношении, 4% в весовом соотношении и 10% в весовом соотношении).
- е) Группа G6 была местно обработана кремом с содержанием 0,1% бетаметазона валерата.
- f) Все препараты равномерно наносились по 25 мг (50 мг на каждое животное) в передней и задней области правого уха ежедневно со дня 0 до дня 10.

#### Наблюдения:

- А. Местное нанесение через день ТРА на ухо привело к воспалению уха.
- Б. Максимальная толщина уха и отек уха наблюдались на день 7.
- В. Псориатическая кожа наблюдалась с 4-го дня и далее.
- Г. Ежедневное местное применение апремиласта (в испытуемом составе) в испытуемой концентрации (2%, 4% и 10%) оказалось эффективным против воспаления уха.
- Д. Наблюдалось дозозависимое увеличение эффективности между 2% и 4%; однако при 10% концентрации апремиласта наблюдалось насыщение эффективности.
- Е. Применение испытуемого состава, содержащего 2% апремиласта, показало плохое сокращение ушного отека, которое прекратилось на 9-й день.
- Ж. Испытуемый препарат, содержащий 4% и 10% апремиласта, показал одинаковую эффективность в сокращении воспаления уха.

Измерения веса образцов при биопсии также показали аналогичные результаты.

#### ФОРМУЛА МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯКИ

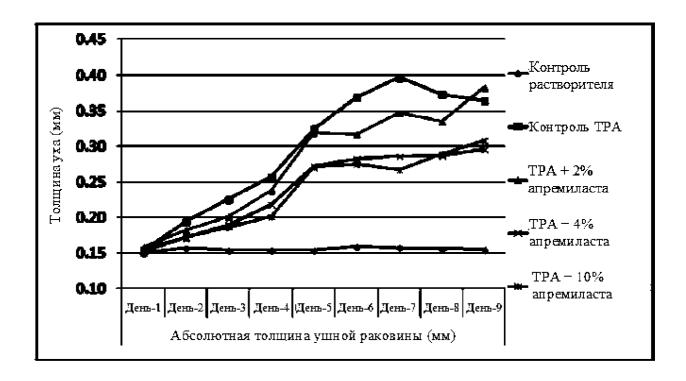
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1. Фармацевтический препарат, содержащий апремиласт или его фармацевтически приемлемую соль, отличающийся тем, что препарат подходит для местного применения.
- 2. Фармацевтический препарат по п.1, отличающийся тем, что указанный апремиласт присутствует в диапазоне от 0,01% до 20% в весовом соотношении.
- 3. Фармацевтический препарат по п.1, отличающийся тем, что препарат находится в форме раствора, суспензии, дисперсии, эмульсии, крема, мази, геля, лосьона, пены, пасты или аэрозоля.
- 4. Фармацевтический препарат, содержащий:
  - і. Апремиласт
  - іі. по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель; и
- iii. при необходимости, один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. отличающийся тем, что препарат подходит для местного применения.
- 5. Фармацевтический препарат по п.4, отличающийся тем, что указанный апремиласт присутствует в диапазоне от 0,01% до 20% в весовом соотношении.
- 6. Фармацевтический препарат по п.4, который находится в форме раствора, суспензии, дисперсии, эмульсии, крема, мази, геля, лосьона, пены, пасты или аэрозоля.
- 7. Фармацевтический препарат по п.4, который дополнительно содержит эмульгаторы, соэмульгаторы, усилители проницаемости ИЛИ проникновения, растворители, сорастворители, смягчающие вещества, антиоксиданты, пропелленты, консерванты, гелеобразующие буферные вещества, или загущающие вещества, полимеры, пластификаторы, пленкообразователи, поверхностно-активные вещества, успокаивающие агенты, модификаторы рН, солюбилизаторы, стабилизаторы, увлажняющие вещества, увлажнители, масляные основы или их смеси.

#### ФОРМУЛА МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯКИ

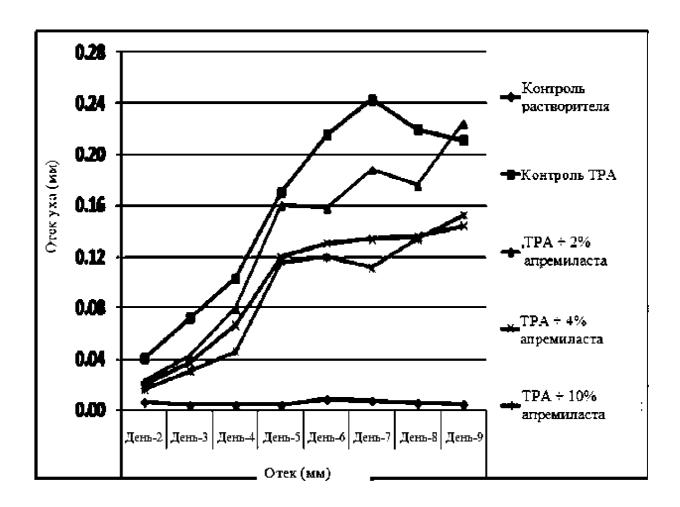
- 8. Фармацевтический препарат по п.4, который дополнительно содержит один или несколько дополнительных активных ингредиентов, выбранных из группы, включающей антибактериальные средства, дезинфицирующие средства, противогрибковые средства, анальгетики, противовоспалительные средства, смягчающие средства или местные анестетики.
- 9. Способ лечения или профилактики дерматологических заболеваний или расстройств, включающий местное применение на участке дерматологического заболевания или расстройства препарата по одному из п.1 или 4, в количестве, эффективном для лечения или профилактики таких заболеваний или расстройств.
- 10. Способ по п.9,, в котором дерматологическое заболевание или расстройство выбирают из группы, включающей псориаз, дерматоз, экзему, розовые угри, обыкновенные угри, аллергию, контактный и атопический дерматит, зуд, себорею, рак кожи, воспаления и их сочетания.

| Лечение      | Абсолютная толщина ушной раковины (мм) |        |        |        |        |        |        |        |        |
|--------------|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|              | День-1                                 | День-2 | День-3 | День-4 | День-5 | День-6 | День-7 | День-8 | День-9 |
| Контроль     | 0,15                                   | 0,16   | 0,15   | 0,15   | 0,15   | 0,16   | 0,16   | 0,16   | 0,16   |
| растворителя |  |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Контроль ТРА | 0,15                                   | 0,19   | 0,23   | 0,26   | 0,32   | 0,37   | 0,40   | 0,37   | 0,36   |
| TPA + 2%     | 0,16                                   | 0,18   | 0,20   | 0,24   | 0,32   | 0,32   | 0,35   | 0,34   | 0,38   |
| апремиласта  |  |        |        |        |        |        |        |        |        |
| TPA + 4%     | 0,15                                   | 0,17   | 0,19   | 0,22   | 0,27   | 0,28   | 0,29   | 0,29   | 0,30   |
| апремиласта  |  |        |        |        |        |        |        |        |        |
| TPA + 10%    | 0,16                                   | 0,17   | 0,19   | 0,20   | 0,27   | 0,28   | 0,27   | 029    | 0,31   |
| апремиласта  |  |        |        |        |        |        |        |        |        |



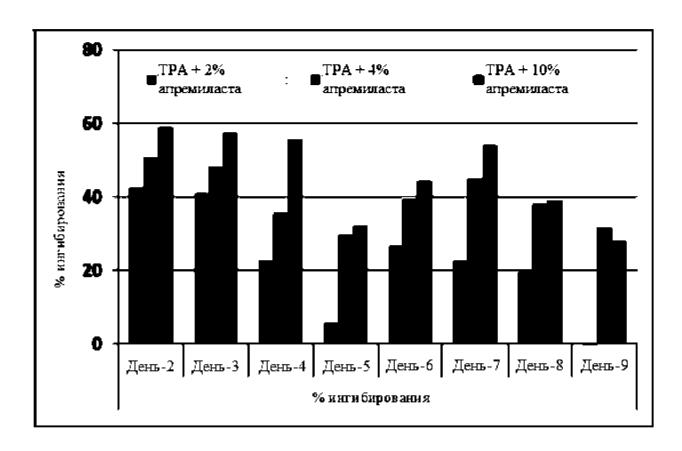
Фиг. 1

| Лечение              | Отек (мм) |        |        |        |        |        |        |        |
|----------------------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                      | День-2    | День-3 | День-4 | День-5 | День-6 | День-7 | День-8 | День-9 |
| Контроль             | 0,01      | 0,00   | 0,00   | 0,00   | 0,01   | 0,01   | 0,01   | 0,01   |
| растворителя         |           |        |        |        |        |        |        |        |
| Контроль ТРА         | 0,04      | 0,07   | 0,10   | 0,17   | 0,22   | 0,24   | 0,22   | 0,21   |
| ТРА + 2% премиласта  | 0,02      | 0,04   | 0,08   | 0,16   | 0,16   | 0,19   | 0,18   | 0,23   |
| ТРА + 4% апремиласта | 0,02      | 0,04   | 0,07   | 0,12   | 0,13   | 0,13   | 0,14   | 0,14   |
| TPA +10%             | 0,02      | 0,03   | 0,05   | 0,12   | 0,12   | 0,11   | 0,13   | 0,15   |
| апремиласта          |           |        |        |        |        |        |        |        |



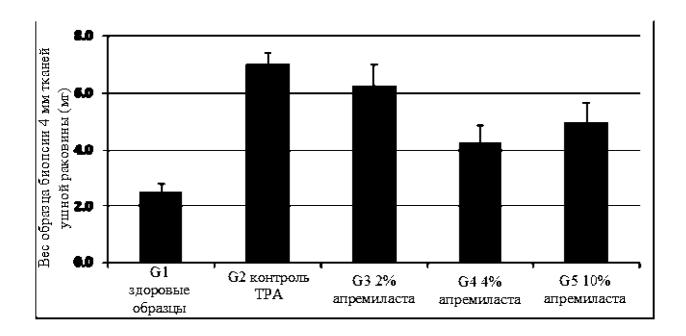
Фиг. 2

| Лечение               |        | % ингибирования |        |        |        |        |        |        |
|-----------------------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                       | День-2 | День-3          | День-4 | День-5 | День-6 | День-7 | День-8 | День-9 |
| Контроль растворителя | н/п    | н/п             | н/п    | н/п    | н/п    | н/п    | н/п    | н/п    |
| Контроль ТРА          | 0,00   | 0,00            | 0,00   | 0,00   | 0,00   | 0,00   | 0,00   | 0,00   |
| ТРА + 2% апремиласта  | 42,5   | 41,2            | 22,6   | 5,7    | 26,5   | 22,6   | 19,5   | -6,6   |
| ТРА + 4% апремиласта  | 50,7   | 48,1            | 35,5   | 29,6   | 39,3   | 44,9   | 38,1   | 31,7   |
| ТРА +10% апремиласта  | 58,9   | 57,3            | 55,6   | 32,1   | 44,3   | 54,1   | 38,9   | 27,8   |



Фиг. 3

| Лечение             | Вес образца би | % уменьшения |      |  |  |
|---------------------|----------------|--------------|------|--|--|
|                     | pa             | ковины (мг)  |      |  |  |
|                     | Среднее        | Среднее СЭМ  |      |  |  |
| G1 здоровые образцы | 2,5            | 0,3          |      |  |  |
| G2 контроль TPA     | 7,0            | 0,4          | 0,0  |  |  |
| G3 2% апремиласта   | 6,3            | 0,8          | 10,7 |  |  |
| G4 4% апремиласта   | 4,3            | 0,6          | 39,3 |  |  |
| G5 10% апремиласта  | 5,0            | 0,7          | 28,6 |  |  |



Фиг. 4