

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038624**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.24

(21) Номер заявки
201792559

(22) Дата подачи заявки
2016.05.19

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/113 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/165,097; 62/324,450

(32) 2015.05.21; 2016.04.19

(33) US

(43) 2018.04.30

(86) PCT/IB2016/052955

(87) WO 2016/185428 2016.11.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЕРМАВАНТ САЙЕНСИЗ ГМБХ
(CH)

(72) Изобретатель:
Бедард Мэри, Доуэрти Майкл Куинн,
Ленн Джон Д., Сантос Леандро Л.,
Сонти Суджатха Д., Томас Джоун
Роджер, Уайтман Джастин Е., Джейн
Пиюш (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2005059733
WO-A2-0142231
US-A1-2010221194
US-A1-2008206155

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям в виде эмульсий для местного применения, содержащим терапевтически эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изолролил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом композиция эмульсии является гомогенной и/или активное соединение солюбилизировано в масляной фазе. Настоящее изобретение также относится к способам лечения дерматологического состояния или расстройства у пациента посредством введения композиции по настоящему изобретению в кожу пациента.

B1**038624****038624****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

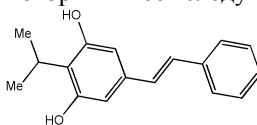
Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям для местного применения.

Уровень техники

Проблемой для химика, работающего в области фармацевтики, является приготовление физически стабильной фармацевтической композиции для местного применения, где находится также активный ингредиент, который должен быть химически стабильным. Такие фармацевтические композиции должны

- (i) не раздражать кожу,
- (ii) конкретно адаптироваться для доставки активного ингредиента на кожу или в кожу с тем, чтобы лечить конкретное дерматологическое состояние или расстройство,
- (iii) быть косметически элегантным для того чтобы пациент был удовлетворен предписанным режимом лечения,
- (iv) обеспечивать проникновение активного ингредиента в соответствующие слои кожи и взаимодействие с желаемой мишенью и
- (v) сводить к минимуму системное экспонирование, достигая при этом местной дермальной/эпидермальной доставки.

Один из активных ингредиентов, представляющих интерес, который должен приготавливаться в виде физически и химически стабильной композиции для местного применения, представляет собой 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен, который имеет следующую формулу:



Это соединение известно также как 5-[(E)-2-фенилэтенил]-2-(пропан-2-ил)бензол-1,3-диол или 2-(1-метилэтил)-5-[(1E)-2-фенилэтенил]-1,3-бензолдиол.

3,5-Дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен, как предполагается, впервые описан Paul et al., Journal of Chemical Ecology 1981 7(3):589-597 в качестве антибиотика. Li et al, Applied and Environmental Microbiology 1995 61(12): 4329-4333 также выделили соединение, но из другого бактериального штамма, и дополнительно продемонстрировали его фунгицидную активность. Фунгицидная активность этого соединения описана также в WO 1995/003695 (Agro-Biotech Corporation). Кроме того, соединение описано в WO 2001/042231 (Welichem Biotech Inc.) и в патенте США № 7868047 как являющееся пригодным для лечения разнообразных ключевых дерматологических состояний, включая псориаз и воспаление. Пример 3 патента США № 7868047 описывает препарат крема с активным ингредиентом, приготовленным в основе Galax. Авторы не могли определить какие-либо компендиальные признаки или доступность коммерческой основы для крема, называемой "Galax", и поэтому ее композиция остается неизвестной.

3,5-Дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен, как известно, является чувствительным к окислению и к фотодеградации (смотри, например, Gao et al., Journal of Polymer Research 2011 18: 1501-1508). Соответственно, в данной области остается необходимостью в композиции для местного применения, содержащей 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен, которая является стабильной, как химически, так и физически, которая доставляет активный ингредиент к желаемому месту действия в эпидермисе и/или дермисе и которая не раздражает кожу при использовании.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 иллюстрирует внешний вид неоднородной эмульсии, который является характерным для препаратов 2-14.

Фиг. 2 иллюстрирует внешний вид неоднородной эмульсии, который является характерным для препаратов 2-14, по сравнению с физически стабильным препаратом, характеризующимся как препараты 15-40.

Фиг. 3 иллюстрирует количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемого в эпидермис и дермис из препаратов 1, 12, 17 и 21-24.

Фиг. 4 иллюстрирует количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемого в поглощающую жидкость в течение 15 часов из препаратов 1, 12, 17 и 21-24.

Фиг. 5 иллюстрирует количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемого в дермис в часы 3, 6, 9, 12 и 15 из препаратов 12 и 21.

Фиг. 6 иллюстрирует количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемого в поглощающую жидкость в течение 72 ч из препаратов 12 и 21.

Фиг. 7 иллюстрирует процент изменения Cyp1A1 mRNA в коже человека ex vivo после стимуляции Th17 из препаратов 12, 17, 21 и 22.

Фиг. 8 иллюстрирует количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемого в кожу минисвиной Goettingen после 7 дней многократного дозирования.

Фиг. 9 иллюстрирует количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена в плазме минисвиной Goettingen после 7 дней многократного дозирования. Как отмечено в настоящем документе, "Препарат 12 (2,0%)", как используется в настоящем документе, включая фиг. 8 и 9, соответствует препарату 14.

Сущность изобретения

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию эмульсии масло-в-воде для местного применения, содержащую:

3,5-дигидроксид-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно от 0,05% примерно до 2 мас.% по отношению к общей массе композиции,

масляную фазу, содержащую среднецепочечный триглицерид в количестве примерно от 2% примерно до 30 мас.% по отношению к общей массе композиции,

водную фазу,

поверхностно-активное вещество в количестве примерно от 1% примерно до 20 мас.% по отношению к общей массе композиции, где поверхностно-активное вещество представляет собой по меньшей мере один неионный эмульгированный воск NF,

антиоксидант и

дерматологически приемлемый наполнитель, выбранный из группы, состоящей из консерванта, агента для регулировки pH, хелатирующего агента, сорастворителя и их сочетаний,

где 3,5-дигидроксид-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль солюбилизован в масляной фазе,

где масляная фаза содержит менее примерно, чем 1 мас.% вазелина и минерального масла,

где средний размер капель масляной фазы составляет примерно от 0,05 примерно до 35 мкм.

Предпочтительно антиоксидант выбирается из группы, состоящей из пропилгаллата, бутилированного гидрокситолуола и токоферола.

Предпочтительно поверхностно-активное вещество присутствует в количестве примерно от 5% примерно до 15 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно эмульсия масло-в-воде является гомогенной.

Предпочтительно длина углеродной цепи среднецепочечного триглицерида составляет от C6 до C8 или от C6 до C12.

Предпочтительно среднецепочечный триглицерид присутствует в количестве примерно от 5% до примерно 20 мас.%, примерно от 5% до примерно 15 мас.%, или около 10 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно водная фаза присутствует в количестве от примерно 30% до примерно 80 мас.%, или от примерно 55% до примерно 75 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно антиоксидант присутствует в количестве от примерно 0,001% до примерно 5 мас.%, от примерно 0,01% до 1 мас.%, примерно 0,05 мас.%, или примерно 0,1 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно агент для регулировки pH выбран из группы, состоящей из молочной кислоты, уксусной кислоты, maleиновой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, борной кислоты, сорбиновой кислоты, винной кислоты, эдетовой кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, серной кислоты и хлористоводородной кислоты, и их смесей.

Предпочтительно агент для регулировки pH представляет собой буфер.

Предпочтительно буфер выбран из группы, состоящей из цитрата/лимонной кислоты, ацетата/уксусной кислоты, фосфата/фосфорной кислоты, пропионата/пропионовой кислоты, лактата/молочной кислоты, аммония/аммиака и эдетата/эдетовой кислоты.

Предпочтительно агент для регулировки pH присутствует в количестве примерно от 0,01% до примерно 10 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, глюкуроновой кислоты, натрий гексаметафосфата, цинк гексаметафосфата, этилендиаминтетрауксусной кислоты, фосфонатов, их солей и их смесей.

Предпочтительно хелатирующий агент присутствует в количестве примерно от 0,01% до примерно 1 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно консервант выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, имидазолидинилмочевины, диазолидинилмочевины, дихлорбензилового спирта, хлорксиленола, метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, феноксиэтанола, сорбиновой кислоты, бензойной кислоты, их солей и их смесей.

Предпочтительно консервант присутствует в количестве примерно от 0,01% до примерно 2 мас.%, или в количестве 0,25 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно сорастворитель присутствует в количестве примерно от 5% до примерно 20 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно сорастворитель представляет собой смесь пропиленгликоля и простого моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Предпочтительно пропиленгликоль присутствует в количестве примерно 10 мас.% и простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля присутствует в количестве примерно 2 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой единственный активный ингредиент в масляной фазе.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй дерматологически приемлемый наполнитель, выбранный из группы, состоящей из вещества, способствующего проникновению, влагоудерживающего вещества, загущающего агента, гелеобразующего агента, повышающего вязкость агента, отдушки, красителя и их смесей.

Предпочтительно pH композиции находится в пределах примерно от 2 до примерно 6, примерно от 4 до примерно 7, или примерно от 4,5 до примерно 6,5.

Предпочтительно фармацевтическая композиция включает:

3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно от 0,5% до примерно 1,0 мас.%, по отношению к общей массе композиции;

масляную фазу, содержащую среднецепочечный триглицерид с длиной углеродной цепи от 6 до 12 атомов углерода в количестве примерно 10 мас.%, по отношению к общей массе композиции;

водную фазу в количестве примерно 65,18 мас.%, или примерно 64,68 мас.%, по отношению к общей массе композиции;

поверхностно-активное вещество, представляющее собой смесь примерно 7,20 мас.% по меньшей мере одного неионного эмульгированного воска NF, примерно 1,80 мас.% стеарата-2, примерно 1,10 мас.% стеарата-20, и 1,5 мас.% полисорбата 80, по отношению к общей массе композиции;

антиоксидант в количестве примерно 0,10 мас.%, по отношению к общей массе композиции, где антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол;

агент для регулировки pH в количестве примерно 0,27 мас.%, по отношению к общей массе композиции, где агент для регулировки pH представляет собой буфер, состоящий из цитрата/лимонной кислоты;

хелатирующий агент в количестве примерно 0,10 мас.%, по отношению к общей массе композиции, где хелатирующий агент представляет собой динатрий этилендиаминтетрауксусную кислоту;

консервант в количестве примерно 0,25 мас.%, по отношению к общей массе композиции, где консервант представляет собой бензойную кислоту; и

составитель представляет собой смесь примерно 10 мас.% пропиленгликоля и примерно 2 мас.% простого моноэтилового эфира диэтиленгликоля, по отношению к общей массе композиции;

где 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль солюбилизован в масляной фазе и представляет собой единственный активный ингредиент в масляной фазе;

где масляная фаза содержит менее примерно, чем 1 мас.% вазелина и минерального масла, и

где средний размер капель масляной фазы составляет примерно от 0,1 до примерно 35 мкм.

Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой смесь по меньшей мере одного неионного эмульгированного воска NF и поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, состоящей из простых эфиров этоксилированных жирных спиртов, сорбитанового производного, и их смесей.

Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой смесь по меньшей мере одного неионного эмульгированного воска NF и поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, состоящей из стеарата-2, стеарата-20, полисорбата 80 и их смесей.

Предпочтительно по меньшей мере один неионный эмульгированный воск NF представляет собой смесь цетеарилового спирта и полисорбата.

Предпочтительно где средний размер капель масляной фазы составляет от примерно 0,1 мкм до меньше чем примерно 15 мкм, от примерно 0,1 мкм до меньше чем примерно 5 мкм, от примерно 0,1 микрон до меньше чем примерно 0,75 мкм или примерно 0,5 мкм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает способ лечения дерматологического состояния или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии масло-в-воде для местного применения согласно предложенному выше варианту осуществления настоящего изобретения.

В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения дерматологическое состояние или расстройство выбрано из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, экфолиативного дерматита, розового лишая, красного плоского лишая, лишая блестящего или порокератоза, пемфигуса, буллезного пемфигоида, приобретенного буллезного эпидермолиза, пустулезного высыпания на ладонях или подошвах стопы, расстройства волос, ногтей, розовых угрей, периорального дерматита или фолликулярных синдромов, плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы, кератоакантомы, доброкачественных эпителиальных опухолей, карциномы Меркеля, пигментарных расстройств, альбинизма, гипомеланоза, гипергипомеланоза, меланоцитарного невуса, меланомы, стойкой возвышающейся эритемы, ацидофильного гранулоцита, эозинофильной гранулемы лица, гангренозной приодермии, атрофического папулезно-чешуйчатого дерматита, фиброзного повреждения дермиса и мягких тканей, саркомы Капоши, панникулита, липодистрофии, ангиобластов, реакции трансплантат

против хозяина, аллергического контактного дерматита, аутоSENSИБИЛИЗАЦИОННОГО дерматита, атопического дерматита, себорейного дерматита, термического повреждения, радиационного дерматита, кожных наростов, мозолей, острого и хронического ультрафиолетового облучения, фотосенсибилизации, проказы, болезни Лайма, опихомикоза, каменного лишая, краснухи, коревой сыпи, герпетической лихорадки, EBV (вируса Эпштейна-Барра), HPV (папилломавируса человека) и бородавок.

Подробное описание изобретения

Термины "эмульсия" и "эмульсия масло в воде", как используется в настоящем документе, и, если не утверждается иного или не понимается иного из используемого контекста, относятся к коллоидной дисперсной системе, в которой жидкое масло диспергировано в виде капель (дискретная фаза, также упоминаемая как "дисперсная неводная фаза" или "дисперсная фаза") в сплошной водной среде (сплошная фаза, также упоминаемая как "сплошная водная фаза" или "сплошная фаза"). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, 50% активного ингредиента (мас./мас.) растворяется и остается в эмульсии. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75% активного ингредиента (мас./мас.) растворяется и остается в эмульсии. В определенных вариантах осуществления, как описывается далее в настоящем документе, больше чем 85% активного ингредиента присутствует в дисперсной фазе.

3,5-Дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен.

В одном из вариантов осуществления, 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции эмульсии в количестве примерно от 0,05% примерно до 2 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В предпочтительном варианте осуществления, 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции эмульсии в количестве примерно от 0,5% примерно до 1 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Масляная фаза

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в виде эмульсий для местного применения содержит масляную фазу, содержащую среднецепочечный триглицерид в количестве примерно от 2% примерно до 30 мас.%, по отношению к общей массе композиции. При этом масляная фаза содержит менее примерно, чем 1 мас.% вазелина и минерального масла.

В предпочтительном варианте осуществления масляная фаза содержит среднецепочечный триглицерид с длиной углеродной цепи от 6 до 12 атомов углерода в количестве примерно 10 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Водная фаза

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в виде эмульсий для местного применения содержит водосодержащую или водную фазу, содержащую воду, в количестве примерно 65,18 мас.%, или примерно 64,68 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Поверхностно-активное вещество

Фармацевтическая композиция в виде эмульсий для местного применения содержит поверхностно-активное вещество. Как используется в настоящем документе, поверхностно-активное вещество представляет собой соединение, которое понижает поверхностное натяжение между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым веществом. Поверхностно-активные вещества могут также действовать в качестве детергентов, смачивающих агентов, эмульгаторов, вспенивающих агентов и дисперсантов. В дополнение к этому, как используется в настоящем документе, эмульгатор представляет собой эквивалент поверхностно-активного вещества.

Соответственно, поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в количестве примерно от 0 от 5% примерно до 15 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Гидрофильно/липофильный баланс (HLB) поверхностно-активного вещества описывает средство поверхностно-активного вещества по отношению к воде или маслу. Шкала HLB находится в пределах от 1 (полностью липофильное) до 20 (полностью гидрофильное), при этом величина 10 представляет равный баланс обеих характеристик. Липофильные поверхностно-активные вещества стремятся образовывать эмульсии вода в масле (w/o), а гидрофильные поверхностно-активные вещества стремятся образовывать эмульсии масло в воде (o/w). HLB смеси двух поверхностно-активных веществ равен массовой доле поверхностно-активного вещества А, умноженной на его значение HLB, плюс массовая доля поверхностно-активного вещества В, умноженная на его значение HLB (средневзвешенное значение).

В одном из вариантов осуществления, поверхностно-активное вещество представляет собой смесь примерно 7,20 мас.% по меньшей мере одного неионного эмульгированного воска NF, примерно 1,80 мас.% стеарета-2, примерно 1,10 мас.% стеарета-20, и 1,5 мас.% полисорбата 80, по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой смесь по меньшей мере одного неионного эмульгированного воска NF и поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, состоящей из простых эфиров этоксилированных жирных спиртов, сорбитанового производного, и их смесей.

В другом варианте поверхностно-активное вещество представляет собой смесь по меньшей мере

одного неионного эмульгированного воска NF и поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, состоящей из стеарета-2, стеарета-20, полисорбата 80, и их смесей.

Предпочтительного по меньшей мере один неионный эмульгированный воск NF представляет собой смесь цетеарилового спирта и полисорбата.

Антиоксидант

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в виде эмульсий для местного применения содержит антиоксидант. В предпочтительном варианте осуществления антиоксидант выбирается из группы, состоящей из пропилгаллата, бутилированного гидрокситолуола и токоферола.

Предпочтительно антиоксидант присутствует в количестве от примерно 0,001% до примерно 5 мас.%, от примерно 0,01 до 1 мас.%, примерно 0,05 мас.%, или примерно 0,1 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления, антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол.

Дерматологически приемлемые наполнители

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в виде эмульсий для местного применения содержит один или несколько дерматологически приемлемых наполнителей, выбранных из группы, состоящей из консерванта, агента для регулировки pH, хелатирующего агента, соразтворителя и их сочетаний.

В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит второй дерматологически приемлемый наполнитель, выбранный из группы, состоящей из вещества, способствующего проникновению, влагоудерживающего вещества, загущающего агента, гелеобразующего агента, повышающего вязкость агента, отдушки, красителя и их смесей.

Агент для регулировки pH

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в виде эмульсий для местного применения может содержать агент для регулировки pH, который предпочтительно представляет собой буфер, состоящий из цитрата/лимонной кислоты.

Предпочтительно агент для регулировки pH присутствует в композиции в количестве примерно от 0,01% примерно до 10 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Хелатирующие агенты

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в виде эмульсий для местного применения может содержать хелатирующий агент. В одном из вариантов осуществления, хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, глюкуроновой кислоты, натрий гексаметафосфата, цинк гексаметафосфата, этилендиаминтетрауксусной кислоты, фосфонатов, их солей и их смесей.

Соответственно, хелатирующий агент присутствует в композиции в количестве примерно от 0,01% примерно до 1 мас.%, по отношению к общей массе композиции. В одном из вариантов осуществления, хелатирующий агент присутствует в композиции в количестве примерно 0,1 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Консерванты

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению в виде эмульсий для местного применения может содержать консервант. В одном из вариантов осуществления, консервант выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, имидазолидинилмочевины, диазолидинилмочевины, дихлорбензилового спирта, хлорксиленола, метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, феноксиэтанола, сорбиновой кислоты, бензойной кислоты, их солей и их смесей.

Соответственно, консервант присутствует в композиции в количестве примерно от 0,01% примерно до 2 мас.%, по отношению к общей массе композиции. В одном из вариантов осуществления, консервант присутствует в композиции в количестве примерно 0,25 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Соразтворитель

Фармацевтическая композиция в виде эмульсий для местного применения может содержать соразтворитель. Функция соразтворителя заключается в облегчении солюбилизации 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли в масляной фазе и/или водной фазе композиции эмульсии, по желанию.

Смешиваемый с маслом соразтворитель можно использовать для облегчения солюбилизации активного ингредиента в масляной фазе, а смешиваемый с водой соразтворитель можно использоваться для облегчения солюбилизации активного ингредиента в водной фазе. В одном из вариантов осуществления, соразтворитель используется для облегчения солюбилизации в масляной фазе композиции.

В одном из вариантов осуществления, соразтворитель представляет собой смесь пропиленгликоля и простого моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

Соответственно, соразтворитель присутствует в композиции в количестве примерно от 5% примерно до 20 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

Вещество, способствующее проникновению

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в виде эмульсий для местного приме-

ния может дополнительно содержать вещество, способствующее проникновению. В одном из вариантов вещество, способствующее проникновению, представляет собой смесь двух или более веществ, способствующих проникновению. Сорастворитель или смесь двух или более сорастворителей, описанная в настоящем документе, может функционировать в качестве вещества, способствующего проникновению.

Иллюстративные вещества, способствующие проникновению, включают, но, не ограничиваясь этим, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, пирролидоны, сульфоксиды, спирты, диолы и полиолы, и их смеси.

Иллюстративные жирные кислоты включают, но, не ограничиваясь этим, олеиновую кислоту, каприновую кислоту, гексановую кислоту, лауриновую кислоту, линолеиновую кислоту, линоленовую кислоту, пропионовую кислоту и вакценовую кислоту, и их смеси.

Иллюстративные сложные эфиры жирных кислот включают, но, не ограничиваясь этим, глицеринмонолаурат, глицеринмоноолеат, глицеринмонолинолеат, изопропилизостеарат, изопропилпальмитат, изопропилмиристат, диэтилсебацат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанолеат, сорбитандилаурат, сорбитантриолеат, пропиленгликоль монолаурат и монолаурат сахарозы и их смеси.

Иллюстративные жирные спирты включают, но не ограничиваясь этим, цетиловый спирт, стеариловый спирт, деканол, тридеканол, лауриловый спирт, линолениловый спирт и олеиловый спирт и их смеси.

Иллюстративные пирролидоны включают, но не ограничиваясь этим, N-метилпирролидон, 2-пирролидон и N-циклогексил-2-пирролидон и их смеси.

Иллюстративные сульфоксиды включают, но не ограничиваясь этим, диметилсульфоксид и децилметилсульфоксид и их смеси.

Иллюстративные спирты включают, но не ограничиваясь этим, низшие (C_1 - C_6) спирты и простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и их смеси.

Иллюстративные диолы включают, но не ограничиваясь этим, 1,2-гександиол, бутиленгликоль, диэтиленгликоль, дипропиленгликоль, этилгександиол, этиленгликоль, гексиленгликоль, пентиленгликоль, пропиленгликоль, пропиленгликоль монолаурат, тетраэтиленгликоль, триэтиленгликоль, трипропиленгликоль, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль и их смеси.

Иллюстративные полиолы включают, но не ограничиваясь этим, бутантриол, глицерин и 1,2,6-гексантриол и их смеси.

Соответственно, вещество, способствующее проникновению, присутствует в композиции в количестве примерно от 0,5% примерно до 40 мас.%, например, примерно от 1% примерно до 20 мас.% или примерно от 5% примерно до 15 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Гелеобразующий агент

Фармацевтическая композиция для местного применения по настоящему изобретению может дополнительно содержать гелеобразующий агент. В одном из вариантов гелеобразующий агент представляет собой смесь двух или более гелеобразующих агентов.

Иллюстративные гелеобразующие агенты включают, но, не ограничиваясь этим, агар, альгинат, арабиноксилан, каррагенан, кабоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, курдлан, желатин, геллан, β -глюкан, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, арабийскую камедь, смолу плодов рожкового дерева, пектин, крахмал, карбомер, акрилатные сополимеры, диоксид кремния, ксантановую камедь, их соли или их сочетание, или смесь.

Соответственно, гелеобразующий агент присутствует в композиции в количестве примерно от 0,1% примерно до 2 мас.%, по отношению к общей массе композиции. В одном из вариантов осуществления, гелеобразующий агент присутствует в композиции в количестве примерно от 0,2% примерно до 1 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

3,5-Дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль применяется для пациента, для дерматологического заболевания или расстройства, в дерматологически приемлемом препарате. Эти препараты включают любые из разнообразных известных наполнителей, которые могут наноситься местным образом и которые сделают возможным распределение активного ингредиента по пораженной области, быструю сушку и/или повышенное проникновение. Примеры пригодных для использования препаратов будут включать растворы, молочко, крема, мази, гели, лосьоны, спреи, аэрозоли, пену или суспензии.

В контексте настоящего документа при обсуждении биологической функции может использоваться термин наносимая доза. Как используется в настоящем документе, наносимая доза определяется как количество лекарственного продукта, наносимое на единицу площади поверхности тела, обозначаемое в единицах $\text{мг}/\text{см}^2$. Количество активного ингредиента, доставляемого в слои кожи (эпидермис или дермис), может обозначаться в нанограммах (нг) или микрограммах (мкг) на участок кожи или на см^2 . Альтернативно, количество активного ингредиента, доставляемое в эпидермис или дермис, может обозначаться как % от наносимой дозы. Количество активного ингредиента, доставляемого в поглощающую жидкость, может обозначаться как кумулятивное количество в нг или $\text{нг}/\text{см}^2$.

В одном из вариантов композиция эмульсии содержит 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен

или его фармацевтически приемлемую соль в композиции, которая имеет проникновение в кожу человека, измеренное *in vitro*, по меньшей мере, 0,01-10% от наносимой дозы активного ингредиента в эпидермисе в течение периода примерно от 1 примерно до 72 ч. В другом варианте осуществления период времени составляет примерно от 2 примерно до 24 ч. В другом варианте осуществления период времени составляет примерно 1 примерно до 15 ч, % от наносимой дозы активного ингредиента может составлять 0,01-10%, 0,01-5%, 0,01-3%, 0,4-2,3% мас./мас.

В одном из вариантов композиция эмульсии содержит 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемую соль в композиции, которая имеет проникновение в кожу человека, измеренное *in vitro*, по меньшей мере, 0,01-10% от наносимой дозы активного ингредиента в дермисе в течение периода примерно от 1 примерно до 72 ч. В другом варианте осуществления период времени составляет примерно от 2 примерно до 24 ч. В другом варианте осуществления, период времени составляет примерно 6 примерно до 15 ч, % от наносимой дозы активного ингредиента может составлять 0,01-7,5%, 0,01-5%, 0,01-3%, 0,3-1,7%. В альтернативном варианте осуществления наносимая доза измеряется в количестве 1-2 мкг/см², например, при 0,5% мас./об.

Как иллюстрируется на фиг. 3, препарат 17 представляет более высокое относительное количество активного ингредиента в дермисе по сравнению с препаратами 1 и 12. Наоборот, препарат 17 доставляет сравнительно меньше соединения в поглощающую жидкость, как иллюстрируется на фиг. 4. Препараты 1 и 12 являются очень сходными, с небольшими изменениями в композиции буфера и консерванта (табл. 1 и 4, соответственно). Результаты потока через кожу человека *in vitro* и дермального осаждения подтверждают такое сходство и делают возможной экстраполяцию для дополнительного сравнения данных для любого другого препарата с препаратом 12 и, следовательно, с препаратом 1.

Хотя два препарата, показанные на фиг. 5 и 6, имеют различные количества активного ингредиента (препарат 12 содержит 0,5% и препарат 21 содержит 1%), можно сделать одинаковые выводы, когда применяется нормировка, например, препарат 21 также показывает более высокое относительное количество в дермисе по сравнению с поглощающей жидкостью, которое измеряется как значения потока через кожу и как кумулятивные количества, нормированные на наносимую дозу. Кумулятивное количество показывает сколько активного ингредиента проникает через кожу (500 ± 100 мкм), достигая поглощающей жидкости, в течение конкретного периода времени. Поток через кожу представляет собой крутизну кривой кумулятивного количества, характеризуемой как линейная фаза и упоминаемой также как стационарное состояние ($R^2 \geq 0,99$), наблюдаемое в ходе эксперимента.

Преобразуя количество в дермисе от каждой временной точки (фиг. 5) из % наносимой дозы в нг активного ингредиента и осуществляя деление этого значения на соответствующее кумулятивное количество в нг (фиг. 6) в часы 3, 6, 9, 12 и 15, демонстрируется, что препарат 21 способствует целевой доставке в дермис, приводя в результате к меньшему проникновению активного ингредиента в поглощающую жидкость (несвязанный активный ингредиент проникает глубже чем 500 ± 100 мкм). Отношения дермис/кумулятивное количество в поглощающей жидкости (нг/нг) для препарата 21 находятся в пределах от 9038,0 и 12937 в час 3 и час 6, соответственно, до 909,3 и 1044,0 в час 12 и час 15, соответственно. Препарат 12 показывает значительно отличающийся профиль, его отношения находятся в пределах от 7870,2 и 1428,7 в час 3 и час 6, соответственно, до 215,7 и 233,93 в час 12 и час 15, соответственно. Поскольку препарат 21 показывает хорошую пропорциональность дозе при различной крепости активного ингредиента, находящейся в пределах от 0,5% (препарат 17) до 2,0% (препарат 22), как наблюдается на фиг. 3 и 4, отношение дермис/кумулятивное количество, поясняемое выше, является пригодным для демонстрации превосходства препарата 21 над 12, несмотря на их различную крепость (1,0 и 0,5%, соответственно). Лаг-фаза для активного ингредиента в препаратах находится в пределах от 8 до 12 ч после дозирования - после этого периода времени активный ингредиент достигает своего стационарного состояния и демонстрирует постоянный поток через кожу. Отношение дермис (нг)/поток через кожу (нг·см²/ч) используется как дополнительный параметр для характеристики целевой доставки в дермис, наблюдаемой для препарата 21, по сравнению с препаратом 12. Согласно данным, показанным на фиг. 6, полученный поток через кожу (крутизна с $R^2 \geq 0,99$) для препаратов 21 и 12 составляет, соответственно, 0,7251 нг·см²/ч и 0,9935 нг·см²/ч. Учитывая различные крепости препаратов 21 и 12 (1,0 и 0,5%, соответственно), нормированные значения потока через кожу (поток через кожу, деленный на крепость активного ингредиента) составляет 0,7251 нг·см²/ч и 1,987 нг·см²/ч, соответственно. С использованием этих нормированных значений потока через кожу и величин для дермиса, преобразованной в нг (согласно фиг. 6), перекрывающих стационарную область (через 8 ч), вычисляют отношение дермис (нг)/нормированный поток через кожу (нг·см²/ч). Препарат 21 демонстрирует селективную доставку активного ингредиента в дермис, при отношении 1599,5, 1132,6 и 3200,7 в час 9, в час 12 и в час 15, соответственно. Препарат 12 показывает значительно отличающийся профиль доставки, с отношениями 213,25, 108,57 и 117,73 в час 9, в час 12 и в час 15, соответственно.

В одном из вариантов фармацевтическая композиция эмульсии для местного применения содержит терапевтически эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и анти-

оксидант, где эмульсия является гомогенной, и при этом композиция, вводимая в систему *in vitro*, дает в результате отношение количеств в дермисе (нг), измеренных в стационарном состоянии, к нормированному (на крепость активного соединения) потока через кожу ($\text{нг}\cdot\text{см}^2/\text{ч}$) от 1000 до 5000, с использованием свежееисеченной абдоминальной кожи человека. В одном из вариантов осуществления, 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль солюбилизирована в масляной фазе композиции эмульсии.

В другом варианте имеется гомогенная фармацевтическая композиция эмульсии для местного применения, содержащая эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, где композиция дает площадь под кривой (AUC) $\text{AUC}(0\text{-}\tau_{\text{au}})$ меньше чем 30 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ или меньше чем 23,5 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ или меньше чем 16 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ для человека при введении в кожу при величине, не превышающей 35% площади поверхности тела (BSA). В другом варианте осуществления, эта величина не превышает 30% BSA.

В одном из вариантов AUC соответствует стационарному состоянию. В другом варианте осуществления, величина площади поверхности тела (BSA), на которую наносится лекарственное средство, меньше чем 50%, В другом варианте осуществления, эта величина меньше чем 35%, В другом варианте осуществления, эта величина меньше чем 30%. Наблюдается, что, если $\text{BSA} > 10\%$, AUC может увеличиваться соответствующим образом.

Как используется в настоящем документе, термин "AUC(0-окончание)" означает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, от времени 0 до последней измеряемой концентрации, как вычисляется с помощью линейно-логарифмического метода трапеций.

Как используется в настоящем документе термин "AUC(0-12)" означает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, от времени 0 до временной точки 12 ч, как вычисляется с помощью линейно-логарифмического метода трапеций.

Как используется в настоящем документе термин "AUC(0- τ_{au})" означает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, от времени 0 до конца интервала дозирования, как вычисляется с помощью линейно-логарифмического метода трапеций.

В другом варианте имеется гомогенная фармацевтическая композиция эмульсии для местного применения, содержащая эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, где композиция дает C_{max} (максимальный уровень лекарственного средства в плазме) в стационарном состоянии, и величина площади поверхности тела (BSA), на которую наносится активный ингредиент (крепость 1%) составляет 15-35%, и это дает C_{max} ниже 4 $\text{нг}/\text{мл}$ и AUC (0-8 ч) не больше чем 16 $\text{нг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$.

Исследование		
Препарат	Препарат 1a	Препарат 21
Возраст	18-65 лет	18-65 лет
Продолжительность заболевания	диагноз AD ≥6 месяцев	диагноз AD ≥6 месяцев
Пораженная область	1-10% BSA, исключая лицо, паховую область, скальп, гениталии	15-35% BSA, исключая скальп
IGA (0-5)	2-3 (легкий - умеренный)	≥3 (умеренный - тяжелый)
Средний % леченой BSA	2,7% (1-7%)	19,8% (15-33%)
Продолжительность исследования	28 дней	21 день
Лечение при исследовании	Носитель, 0,5%, 1% BID	1%, 2% BID (контроля с носителем нет)
Количество субъектов	N=12/10/12 (завершение)	N=6/2 (завершение)
Схема отборов образцов PK	Перед дозированием, 1, 2, 4, 6, 8 часов после дозирования	Перед дозированием, 1, 2, 4, 8, 10, 12, 24 часа после дозирования
LLOQ	0,1 нг/мл=100 пг/мл	40 пг/мл
Данные только для когорты с BID 1%		
N	12	6
День 1, C _{max} (нг/мл)	0,46 (0-3,32)	1,23 (0,2-3,96)
День 1, AUC (0-8) (нг·час/мл)	1,22 (0-8,61)	5,56 (1,05-15,14)
Изменение оценки IGA по сравнению с фоновым значением в День 21	42% (0% - 100%)	55% (33%-75%)
Изменение пораженной BSA по сравнению с фоновым значением в День 21	52% (-21% - 100%)	77% (56%-94%)

Атопический дерматит оценивают клинически, и оценка основывается на особенностях истории болезни, морфологии, распределении поражений кожи и на ассоциируемых клинических признаках. Разработано множество формальных наборов критериев для облегчения классификации. Для измерения тяжести заболевания существует по меньшей мере 28 различных шкал. Наиболее широко используемые из них включают показатель SCORAD, Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigators Global Assessment (IGA) и оценку тяжести атопического дерматита Six area, Six sign Atopic Dermatitis (SASSAD). Для целей настоящего документа, будут упоминаться шкала IGA или шкала EASI.

IGA представляет собой статическую 5-балльную морфологическую оценку общей тяжести заболевания, как определяется лечащим врачом, с использованием клинических характеристик эритемы, инфильтрации, образования папул, мокнутия и образования струпьев в качестве показателей. IGA осуществляют без упоминания предыдущих оценок IGA.

IGA позволяет исследователям оценивать общую тяжесть заболевания в одной данной временной точке, и она состоит из 6-балльной шкалы тяжести от чистой кожи до очень тяжелого заболевания (0=чистая кожа, 1=почти чистая кожа, 2=легкое заболевание, 3=умеренное заболевание, 4=тяжелое заболевание; в некоторых случаях, хотя редко, может использоваться оценка 5=очень тяжелое заболевание). IGA использует клинические характеристики эритемы, инфильтрации, образования папул, мокнутия и образования струпьев в качестве показателей для оценки общей тяжести. Хотя, видимо, IGA не подтверждается в качестве выходной меры, IGA используют для подтверждения других выходных шкал в качестве одного из "золотых стандартов". Хотя сочетанное использование IGC другой подтвержденной шкалой не делает саму IGA отдельным подтвержденным инструментом, IGA, видимо хорошо коррелирует с EASI и считается инструментом с разумным номинальным подтверждением.

Система оценок EASI представляет собой клинический инструмент для оценки тяжести AD, который учитывает общую тяжесть эритемы, инфильтрации/образования папул, эксфолиации и лихенизации, а также величины BSA, пораженной AD. 4 клинических признака, каждый, градуируются на 4-балльной шкале (от 0 до 3) для каждой из 4 выбранных областей тела (голова и шея, верхние конечности, нижние конечности и туловище). EASI также представляет собой статическую оценку, осуществляемую без упоминания предыдущих оценок.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения атопического дерматита (AD) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество активного 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, где композиция эмульсии является гомогенной, и где дозирование осуществляют до тех пор, пока пациент не дос-

тигнет оценки IGA чистая кожа (0) или почти чистая кожа (1) или пациент не будет иметь 2-балльное улучшение оценки IGA. В одном из вариантов осуществления, активное соединение солюбилизировано в масляной фазе композиции.

В одном из вариантов осуществления пациент достигает оценки IGA чистая кожа (0) или почти чистая кожа (1) по сравнению с фоновым значением. В другом варианте осуществления, пациент достигает 2-балльного улучшения по сравнению с фоновым значением для оценки IGA. В качестве уровня измерения тяжести, для целей настоящего документа пациент будет начинать с оценки IGA ≥ 3 по сравнению с фоновым значением.

В одном из вариантов осуществления, время, в течение которого пациент поддерживается без рецидивов, например, после лечения, составляет 1 месяц или больше, или 2 месяца или больше, или 3 месяца или больше. В одном из вариантов осуществления, курс лечения составляет 28 недель или меньше по продолжительности лечения, или он составляет 21 неделю или меньше по продолжительности лечения, или он составляет 16 недель или меньше по продолжительности лечения, или он составляет 12 недель или меньше, или он составляет 8 недель или меньше. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, время до рецидива не зависит от продолжительности лечения.

В другом варианте имеется способ улучшения % площади поверхности тела (BSA) у лица, пораженного atopическим дерматитом (AD), способ включает введение указанному лицу фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, где композиция эмульсии является гомогенной и где улучшение % BSA, наблюдаемое для пациента, составляет примерно ≥ 10 -29% или он составляет ≥ 30 -49% или он составляет ≥ 50 -69% или он составляет ≥ 70 -89% или он составляет 90-100%.

Зуд представляет собой наиболее частый симптом AD и потенциально оказывает наибольшее воздействие на качество жизни. В другом варианте осуществления, имеется способ уменьшения зуда у лица с atopическим дерматитом (AD), включающий введение указанному лицу фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом композиция эмульсии является гомогенной, и время до уменьшения зуда и/или % BSA, пораженной зудом, уменьшается по сравнению с фоновым измерением. В одном из вариантов осуществления, препараты по настоящему изобретению могут сравниваться с препаратом 1 или 12.

Один из вариантов представляет собой способ получения оптимального дозирования для лечения atopического дерматита у пациента, нуждающегося в этом, способ включает введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом эмульсия является гомогенной, и дозирование продолжается до тех пор, пока пациент не достигает оценки IGA чистая кожа или почти чистая кожа или не достигается 2-балльное уменьшение оценки IGA. В одном из вариантов осуществления, пациент достигает оценки IGA чистая кожа или почти чистая кожа. В одном из вариантов курс лечения составляет 28 недель или меньше по продолжительности лечения, или он составляет 21 неделю или меньше, или он составляет 16 недель или меньше по продолжительности лечения, или он составляет 12 недель или меньше по продолжительности лечения. В одном из вариантов время до рецидива после лечения составляет 3 месяца или больше. В другом варианте осуществления время до рецидива после лечения составляет 1 месяц или больше. В другом варианте время до рецидива после лечения составляет 3 месяца или больше. В другом варианте осуществления, время до рецидива после лечения составляет 6 месяцев или больше. В одном из вариантов время до рецидива не зависит от продолжительности лечения.

Другой вариант представляет собой способ уменьшения времени до достижения $>50\%$ улучшения оценок IGA чистая кожа или почти чистая кожа или 2-балльного уменьшения оценки IGA у пациента с atopическим дерматитом, нуждающегося в этом, способ включает введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, где композиция эмульсии является гомогенной. Соответствующий сравнительный препарат должен представлять собой препарат 1/1a или 12 (со сходным % мас./мас. активного соединения). В одном из вариантов осуществления, время до достижения 50% уменьшения составляет 12 недель. В другом варианте осуществления, время до достижения 50% уменьшения составляет 8 недель.

В одном из вариантов количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от 10 до 100 мг. В другом варианте осуществления ежедневное вводимое количество составляет от 10 до 50 мг.

Псориаз может оцениваться сходным образом. Из множества доступных в настоящее время инст-

рументов для оценки псориаза, чаще всего используют инструменты Psoriasis Area and Severity Index (PASI) и Physician Global Assessment (PGA). Оценку PASI используют для измерения тяжести и распространенности псориаза.

PASI исследует четыре области тела: i) голову и шею, ii) ладони и руки, iii) грудь, живот и спину (туловище) и iv) ягодицы, бедра и ноги. Каждая область получает оценку, чтобы показать насколько область поражена псориазом (площадь) и оценку для регистрации того, насколько тяжел псориаз (тяжесть). Оценка площади может находиться в пределах от 0 (псориаза нет) до 6 (вся кожа поражена). Оценка тяжести для каждой области достигается посредством добавления баллов для покраснения, толщины и чешуек, каждая из которых градуируется от 0 до 4, давая максимум 12. Оценка PASI >10, как правило, используется для указания пациента с бляшечным псориазом, от умеренного до тяжелого.

Шкала PGA при ее типичном использовании представляет собой 7-балльную шкалу в пределах от чистой кожи до тяжелого заболевания.

Тяжелое заболевание	Очень заметное отделение бляшек, образование чешуек и/или эритема
Умеренное - тяжелое заболевание	Заметное отделение бляшек, образование чешуек и/или эритема
Умеренное заболевание	Умеренное отделение бляшек, образование чешуек и/или эритема
Легкое - умеренное заболевание	Промежуточная степень между умеренным и легким заболеванием
Легкое заболевание	Небольшое отделение бляшек, образование чешуек и/или эритема
Почти чистая кожа	Промежуточная степень между легким заболеванием и чистой кожей
Чистая кожа	Отсутствие признаков псориаза

Один из вариантов представляет собой процент пациентов, достигающих 50 или 75% уменьшения в оценке PASI (PASI 50 или PASI 75), которое достигается при использовании композиции эмульсии для местного применения, как описано в настоящем документе. Это может представлять собой отдельный клинический результат, или это может использоваться с пациентом, также достигающим в сочетании оценки PGA 0 или 1 (чистая кожа или почти чистая кожа) в определенной временной точке, такой как 8, 12 недель, 16 недель, 20 или 24 недели, или больше чем 24 недели лечения. В качестве уровня измерения тяжести заболевания, для целей настоящего документа, пациент вероятнее всего начнет с фонового значения оценки PGA ≥ 4 , то есть, это пациент с умеренным - тяжелым бляшечным псориазом.

Один из вариантов представляет собой способ получения оптимального дозирования для лечения псориаза у пациента, нуждающегося в этом, способ включает введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, где композиция эмульсии является гомогенной, и где дозирование продолжается до тех пор, пока пациент не достигает оценки PGA чистая кожа или почти чистая кожа. В одном из вариантов осуществления, курс лечения составляет 28 недель или меньше по продолжительности лечения, или он составляет 21 недель или меньше, или он составляет 16 недель или меньше по продолжительности лечения, или он составляет 12 недель или меньше по продолжительности лечения. В другом варианте осуществления, время до рецидива после лечения составляет 3 месяца или больше. В другом варианте осуществления, время до рецидива после лечения составляет 6 месяцев или больше. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, время до рецидива не зависит от продолжительности лечения.

Другой вариант представляет собой способ уменьшения времени до достижения >50% улучшения оценок PGA чистая кожа или почти чистая кожа или 2-балльного уменьшения оценки PGA у пациента с псориазом, нуждающегося в этом, способ включает введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом композиция эмульсии является гомогенной. В одном из вариантов осуществления, время до достижения 50% уменьшения составляет 12 недель. В другом варианте осуществления, время до достижения 50% уменьшения составляет 8 недель. В одном из вариантов осуществления, уменьшение времени может сравниваться с введением соответствующего сравнительного препарата, такого как препарат 1/1a или 12 (при сравнимом % мас./мас. активного соединения).

Альтернативно, имеется способ, представляющий собой достижение 50% или 75% уменьшения

оценки PASI у пациента с псориазом, нуждающегося в этом, способ включает введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом композиция эмульсии является гомогенной.

В одном из вариантов курс лечения составляет 28 недель или меньше по продолжительности лечения, или он составляет 21 неделю или меньше, или он составляет 16 недель или меньше по продолжительности лечения, или он составляет 12 недель или меньше по продолжительности лечения. В одном из вариантов осуществления, время до рецидива после лечения составляет 3 месяца или больше. В другом варианте время до рецидива после лечения составляет 6 месяцев или больше. В одном из вариантов время до рецидива не зависит от продолжительности лечения. Сравнительный препарат может представлять собой препарат 1/1a. В одном из вариантов осуществления, время до достижения 50% уменьшения составляет 12 недель. В другом варианте осуществления, время до достижения 50% уменьшения составляет 8 недель.

В другом варианте имеется способ уменьшения времени до достижения >50% улучшения оценок PGA чистая кожа или почти чистая кожа или 2-балльного уменьшения оценки PGA и уменьшения PASI 50 или PASI 75 у пациента с псориазом, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом композиция эмульсии является гомогенной. В одном из вариантов осуществления, оценка PASI составляет PASI 75. В другом варианте осуществления, пациент достигает оценки PGA чистая кожа или почти чистая кожа.

В другом варианте имеется способ улучшения времени до достижения оценки PASI 50 или PASI 75 у лица, пораженного псориазом, способ включает введение указанному лицу фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом композиция эмульсии является гомогенной. В одном из вариантов осуществления, время до достижения PASI 50 составляет 16 недель или 12 недель, или 8 недель. В другом варианте осуществления, время до достижения PASI 70 составляет 16 недель или 12 недель, или 8 недель. Соответствующий сравнительный препарат должен представлять собой препарат 1/1a или 12 (при сравнимом % мас./мас. активного соединения).

В соответствии с одним из вариантов осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения дерматологического состояния или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, способ включает введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии для местного применения, содержащей эффективное количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом композиция эмульсии является гомогенной. В другом варианте осуществления, 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль солюбилизирована в масляной фазе композиции эмульсии. В другом варианте осуществления, если масляная фаза содержит минеральное масло или вазелин, тогда присутствует второй компонент масляной фазы, и, если масляная фаза содержит как минеральное масло, так и вазелин, тогда присутствует третий компонент масляной фазы.

Фармацевтическая композиция эмульсии для местного применения, содержащая эффективное количество активного ингредиента 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом композиция эмульсии является гомогенной, может применяться при приготовлении лекарственного препарата для лечения воспалительных заболеваний или расстройств кожи у пациента. В одном из вариантов осуществления, заболевание или расстройство представляет собой атопический дерматит, псориаз или акне.

Композиция по настоящему изобретению может использоваться при ветеринарных проблемах или при медицинских проблемах местным образом. Наблюдается, что пациент или субъект может представлять собой животное, домашнее животное, такое как млекопитающее, включая лошадей, коров, свиней, овец, домашнюю птицу, рыбу, кошек, собак и животных из зоопарков. В одном из вариантов осуществления пациент представляет собой животное. В другом варианте осуществления пациент представляет собой млекопитающее. В другом варианте млекопитающее представляет собой человека. В другом варианте человек представляет собой взрослого или педиатрического пациента. В одном из вариантов педиатрический пациент представляет собой ребенка. В другом варианте осуществления педиатрический пациент имеет возраст от 3 месяцев до 2 лет и старше.

В одном из вариантов осуществления дерматологическое состояние или расстройство, для которого рассматривается лечение, представляет собой воспалительное заболевание кожи (например, хроническое воспалительное заболевание кожи, такое как дерматит (например, атопический дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит или себорейный дерматит), акне, псориаз, розовые угри или старею-

щая кожа.

В некоторых аспектах дерматологическое состояние или расстройство для лечения выбирается из группы заболеваний кожи, где заболевание кожи включает расстройства кожи стойкого воспаления, клеточной кинетики и дифференциации (например, псориаз, псориатический артрит, эксфолиативный дерматит, розовый лишай, красный плоский лишай, лишай блестящий или порокаратоз); расстройства кожи эпидермальной когезии, везикулярные и буллезные расстройства (например, пемфигус, буллезный пемфигонд, приобретенный буллезный эпидермолиз или пустулезные высыпания на ладонях или подошвах стопы); расстройства эпидермальных наростов и родственные расстройства (например, расстройства волос, ногтей, розовые угри, периоральный дерматит или фолликулярные синдромы); расстройство кожи, такое как эпидермальные опухоли и опухоли придатков (например, плоскоклеточная карцинома, базально-клеточная карцинома, кератоакантома, доброкачественные эпителиальные опухоли или карцинома Меркеля); расстройство меланоцитов (например, пигментарные расстройства, альбинизм, гипомеланоз и гипергипомеланоз, меланоцитарный невус или меланома); расстройство кожи из воспалительных расстройств и новообразований дермиса (например, стойкая возвышающаяся эритема, ацидофильный гранулоцит, эозинофильная гранулема лица, гангренозная приодермия, атрофический папулезно-чешуйчатый дерматит, фиброзные повреждения дермиса и мягких тканей или саркома Капоши); расстройства подкожных тканей (например, панникулит или липодистрофия); расстройство кожи, включающее кожные изменения с измененной реактивностью (например, аллергическая сыпь, ангиобласты, реакция трансплантат против хозяина, аллергический контактный дерматит, аутоенсибилизационный дерматит, атопический дерматит или себорейный дерматит); изменения кожи, вызываемые механическими и физическими факторами, например, термическое повреждение, радиационный дерматит, кожные наросты или мозоли); фотоповреждения (например, острое и хроническое ультрафиолетовое облучение или фотосенсибилизация); или расстройство кожи, вызываемое микробными агентами (например, проказа, болезнь Лайма, онхомироз, каменный лишай, краснуха, коревая сыпь, герпетическая лихорадка, EBV (вирус Эпштейна-Барра), HPV (папилломавирус человека) (например, HPV6 &7), бородавки или прионы).

В одном из вариантов осуществления воспалительное расстройство выбирается из группы, состоящей из псориаза и атопического дерматита, и акне. В одном из вариантов осуществления дерматологическое состояние или расстройство представляет собой псориаз. В другом варианте осуществления дерматологическое состояние или расстройство представляет собой атопический дерматит. В другом варианте осуществления дерматологическое состояние или расстройство представляет собой акне.

Определения

Фраза "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" используется в настоящем документе для упоминания количества активного ингредиента, достаточного для оказания терапевтического воздействия при введении, то есть, такого количества, которое вызовет улучшение или изменение состояния, при котором оно применяется, когда наносится на пораженную область многократно в течение некоторого периода времени. Эффективные количества будут изменяться вместе с конкретным состоянием, которое лечится, с тяжестью состояния, продолжительностью лечения, стадией запущенности состояния, площадью поверхности тела, пораженной клиническим состоянием, и с конкретными компонентами композиции. Эффективное количество активного ингредиента для лечения состояния или расстройства может определяться с помощью стандартных клинических методик. Соответствующие количества в любом данном случае будут очевидны специалистам в данной области или доступны для определения с помощью рутинных экспериментов. Композиции, как правило, наносятся местным образом на пораженную область, то есть, предполагается локализованное нанесение на область кожи, где проявляется клиническая аномалия.

Концентрации, количества, растворимости и другие численные данные могут быть представлены в настоящем документе в формате диапазонов. Необходимо понять, что такой формат диапазонов используется только для удобства и краткости и должен интерпретироваться гибко для включения не только численных значений, упоминаемых в явном виде, как границы диапазона, но также с включением всех индивидуальных численных значений или поддиапазонов, охватываемых в этом диапазоне, как если бы каждое численное значение и поддиапазон упоминался в явном виде. Все числа, выражающие количества, проценты или пропорции, и другие численные значения, используемые в описании, должны пониматься как модифицируемые во всех случаях с помощью термина "примерно".

Например, диапазон концентраций от 0,1 до 5 нг/мл должен интерпретироваться как включающий не только упоминаемые в явном виде диапазоны концентраций 0,1 и 5 нг/мл, но также включающий индивидуальные концентрации, такие как 0,2 нг/мл, 0,8 нг/мл, 1,0 нг/мл, 2,2 нг/мл, 3,6 нг/мл и поддиапазоны, такие как 0,3-2,5 нг/мл, 1,8-3,2 нг/мл и тому подобное. Эта интерпретация должна применяться независимо от ширины диапазона или описываемой характеристики.

Термины "введение" и "употребление" используется в настоящем документе для обозначения любого способа, который в распространенной медицинской практике доставляет фармацевтическую композицию эмульсии пациенту таким образом, чтобы обеспечить желаемое терапевтическое воздействие.

Как используется в настоящем документе, "местное" введение фармацевтической композиции

эмульсии относится к нанесению и диффузии через роговой слой, включая нанесение на псориазные поражения и на поврежденную кожу.

Как используется в настоящем документе, при исследованиях проникновения в кожу *in vitro* термин "эпидермис" включает роговой слой и ткани или слои под базальной мембраной, как выделяется посредством обработки с помощью термического разделения.

Как используется в настоящем документе, исследование проникновения в кожу *in vitro* с помощью кожи с живота человека *ex-vivo*, полученной с помощью дерматомии при толщине 500 микрон (+/-100 микрон); термин "эпидермис" представляет собой верхний/наружный слой, полученный с помощью процедуры термического разделения, а термин "дермис" представляет собой лежащий под ним слой (после процедуры промывки/разделения с помощью липкой ленты).

Термин "лечение" или "санация" дерматологического состояния или расстройства охватывает облегчение по меньшей мере одного его симптома, уменьшение его тяжести или отсрочка, предотвращение или замедление его развития. Необходимость в лечении не означает, что состояние или расстройство полностью излечивается. Пригодная для использования фармацевтическая композиция эмульсии в настоящем документе должна только уменьшать тяжесть состояния или расстройства, уменьшать тяжесть симптомов, ассоциируемых с ним, обеспечивать улучшение качества жизни пациента или отсрочивать, предотвращать или замедлять появление состояния или расстройства. Лечение не должно быть эффективным для каждого члена популяции, например, популяции пациентов с атопическим дерматитом, для того, чтобы оно было полезной клинически, как наблюдается в области медицины и фармацевтики.

Термин "их фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые являются безопасными и эффективными при местном использовании для пациента и обладают желаемой фармацевтической активностью. Такие соли включают соли, образующиеся, когда кислотный протон заменяется ионом металла (например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия).

Термины "фармацевтически приемлемый" и "дерматологически приемлемый" означают одобренный регулирующей инстанцией или упомянутый среди прочих в Фармакопее или в другом повсеместно признанном справочнике для использования на животных, а более конкретно, на людях.

Как используется в настоящем документе, термин "проникновение в кожу" относится к диффузии 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли через роговой слой и в эпидермис и/или дермис кожи.

Как используется в настоящем документе, "пациенты" включают пациентов людей, включая взрослых, подростков и детей (например, педиатрических пациентов). Педиатрические пациенты могут включать подростков в возрасте до 18 лет. Ребенок, для целей настоящего документа, находится в возрасте до 12 лет.

Как используется в настоящем документе, "солубилизация" означает растворение в конкретной фазе в количестве $\geq 50\%$ мас./мас. или $\geq 60\%$ мас./мас. или $\geq 70\%$ мас./мас. или $\geq 80\%$ мас./мас. или $\geq 90\%$ мас./мас. или $\geq 95\%$ мас./мас. по отношению к проценту массовому конечной приготовленной композиции.

Как используется в настоящем документе, "гомогенный" означает однородное диспергирование одной фазы в другой. В случае эмульсии *o/w* это однородное диспергирование масляной фазы в водной фазе.

Любой диапазон концентраций, диапазон процентов или диапазон отношений, упоминаемый в настоящем документе, должен пониматься как включающий концентрации, проценты или отношения в виде любого целого числа в этом диапазоне и их дробей, например, одной десятой и одной сотой от целого числа, если не указано иного.

Если не указано иного, все проценты относятся к проценту массовому по отношению к конечной приготовленной композиции, и все вместе они составляют 100 мас. %.

Должно быть понятно, что термины, обозначающие единственное число, как используется в настоящем документе, относятся к "одному или нескольким" упоминаемым компонентам. Специалисту в данной области будет понятно, что использование единственного числа включает множественное число, если конкретно не утверждается иного.

В настоящей заявке, описания различных вариантов осуществления используют выражение "содержащий", хотя в некоторых конкретных случаях, один из вариантов осуществления может альтернативно описываться с использованием выражения "состоящий по существу из" или "состоящий из".

"По существу не содержащий" указанного компонента относится к композиции с менее примерно, чем 1 мас. % указанного компонента. "Не содержащий" указанного компонента относится к композиции, где указанный компонент отсутствует.

Поскольку биологический профиль, или *pK/pD* 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или фармацевтически приемлемой соли, зависит от продуктов деградации и доставки активного ингредиента в соответствующие слои кожи в эффективных количествах, композиции, такие как описано в настоящем документе, предлагают пациентам новую опцию терапевтического лечения для различных воспалительных состояний кожи.

Другие термины, используемые в настоящем документе, как предполагается, определяются их значениями, хорошо известными в данной области. Примеры, приведенные ниже, иллюстрируют настоящее изобретение и не предназначены для ограничения каким-либо образом рамок настоящего изобретения. Следующие далее примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Эти примеры не предназначены для ограничения рамок настоящего изобретения, но вместо этого, они предназначены для обеспечения инструкций специалисту в данной области относительно приготовления и использования соединений, композиций и способов по настоящему изобретению.

Хотя описываются конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, специалисты в данной области увидят, что различные изменения и модификации могут быть осуществлены без отклонения от духа и рамок настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Приготовление крема, содержащего 0,5% мас./мас. 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена.

Приготавливают следующую композицию крема.

Таблица 1

Номер препарата	1	1 (a)
Ингредиент	% масс/масс	% масс/масс
<u>Активная фаза</u>		
Активный ингредиент	0,50	1,00
Пропиленгликоль	10,00	10,00
Простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	2,00	2,00
Полисорбат 80	1,00	1,00
<u>Водная фаза</u>		
Очищенная вода	53,09	52,59
Ацетат натрия	0,51	0,51
Ледяная уксусная кислота	0,10	0,10
Метилпарабен	0,18	0,18
Пропилпарабен	0,02	0,02
<u>Масляная фаза</u>		
Эмульгированный воск, ВР	7,20	7,20
Белый вазелин	17,00	17,00
Минеральное масло	6,00	6,00
Стеарет 2	1,50	1,50
Стеарет 20	0,90	0,90
	100,00	100,00

Из-за химической деградации активного ингредиента, наблюдаемой при исследовании стабильности этого препарата, затем приготавливают альтернативные препараты, куда добавляют антиоксидант, и используются альтернативный консервант и системы буферов. Также, Crodex™ может альтернативно заменяться Polawax™. Смотри примеры 2-4, ниже.

Пример 2. Приготовление композиций кремов, содержащих 0,5% мас./мас. 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена.

Затем приготавливают следующие композиции кремов.

Таблица 2

Номер препарата	2	3	4	5
Ингредиент	% масс/мас с	% масс/мас с	% масс/мас с	% масс/масс
<u>Активная фаза</u>				
Активный ингредиент	0,50	0,50	0,50	0,50
Полисорбат 80	1,00	–	–	1,00
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00
Простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	2,00	2,00	2,00	2,00
<u>Водная фаза</u>				
Очищенная вода	53,23	49,23	53,43	53,23
Натрий цитрат дигидрат	0,19	0,19	0,19	0,19
Лимонная кислота	0,08	0,08	0,08	0,08
Динатрий EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Масляная фаза</u>				
Белый вазелин	17,00	17,00	17,00	17,00
Светлое минеральное масло	6,00	6,00	6,00	6,00
Стеарет 2	1,50	1,50	1,50	1,50
Стеарет 20	0,90	0,90	0,90	0,90
Антиоксидант	0,05	0,05	0,05	0,05
Консервант	0,25	0,25	0,25	0,25
Неионный эмульгированный воск	7,20	12,20	8,00	–
Натрий цетостеарилсульфат и цетеариловый спирт (Kolliphor CS A)	–	–	–	7,20
	100,00	100,00	100,00	100,00

Пример 3. Дополнительные композиции кремов, содержащие 0,5% мас./мас. 3,5'-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена.

Таблица 3

Номер препарата	6	7	8	9
Ингредиент	% масс/масс	% масс/мас с	% масс/мас с	% масс/масс
<u>Активная фаза</u>				
Активный ингредиент	0,50	0,50	0,50	0,50
Полисорбат 80	2,88	1,00	–	1,00
Полисорбат 20	–	–	2,88	–
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00
Простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	2,00	2,00	2,00	2,00
<u>Водная фаза</u>				
Очищенная вода	54,23	59,43	54,23	52,93
Натрий цитрат дигидрат	0,19	0,19	0,19	0,19
Лимонная кислота	0,08	0,08	0,08	0,08
Динатрий EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10
<u>Масляная фаза</u>				
Белый вазелин	17,00	17,00	17,00	17,00
Светлое минеральное масло	6,00	6,00	6,00	6,00
Стеарет 2	1,50	1,50	1,50	1,50
Стеарет 20	0,90	0,90	0,90	0,90
Пропилгаллат	0,05	0,05	0,05	0,05
Бензойная кислота	0,25	0,25	0,25	0,25
Цетеариловый спирт	4,32	–	4,32	–
Глицерилстеарат+PEG 100 стеарат	–	–	–	7,50
PEG 40 гидрированное касторовое масло	–	1,00	–	–
	100,00	100,00	100,00	100,00

Пример 4. Дополнительные композиции кремов, содержащие 0,5% мас./мас. 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена.

На основании данных из примеров 2 и 3, препараты 10-14 выбираются для дополнительной разработки. Препараты 10-14 являются одинаковыми с тем исключением, что присутствуют различные уровни активного ингредиента (в пределах 0-2% мас./мас.) и уровень воды регулируется соответствующим образом.

Таблица 4

Номер препарата	10	11	12 (Tergus)	13	14
Ингредиент	% масс/масс с	% масс/масс с	% масс/масс с	% масс/масс с	% масс/масс
Активная фаза					
Активный ингредиент	0,00	0,10	0,50	1,00	2,00
Полисорбат 80	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Водная фаза					
Очищенная вода	53,18	53,08	52,68	52,18	51,18
Цитрат натрия	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Лимонная кислота	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Динатрий EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Масляная фаза					
ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Бензойная кислота	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Неионный эмульгированный воск	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Белый вазелин	16,50	16,50	16,50	16,50	16,50
Светлое минеральное масло	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Стеарет 2	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Стеарет 20	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Пример 5. Способ приготовления.

Композиции крема, описанные в примерах 1-4, приготавливают с использованием следующего общего способа.

Масляная фаза:

1. В емкость соответствующих размеров добавляют ингредиенты масляной фазы (например, белый вазелин, минеральное масло, стеарет 2 и стеарет 20), начинают перемешивание и нагрев до 70-80°C.

2. Когда масляная фаза достигает 70-80°C, медленно добавляют Polawax™, Crodex или цетеариловый спирт (которые могут использоваться). Перемешивают до тех пор, пока все материалы не расплавятся/растворятся, и масляная фаза не станет однородной на вид.

Активная фаза:

3. В другую емкость соответствующих размеров добавляют ингредиенты активной фазы (например, пропиленгликоль и простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля). Нагревают до 50-60°C при перемешивании.

4. После достижения нужной температуры, к активной фазе медленно добавляют активный ингредиент при перемешивании. Поддерживают температуру при 50-60°C и перемешивают до тех пор, пока смесь не станет однородной и не перестанет содержать нерастворенные частицы, и активная фаза не станет однородной на вид.

Водная фаза:

5. Добавляют ингредиенты водной фазы в главную смесительную емкость (например, воду и буфер). Начинают перемешивание и нагрев до 70-80°C. Перемешивают до тех пор, пока, все материалы полностью не растворятся, и водная фаза не станет однородной на вид.

Эмульгирование:

6. После того как водная и масляная фазы перестанут содержать нерастворенные частицы, станут однородными на вид и достигнут температуры 70-80°C, масляную фазу медленно переносят в вакууме в главную емкость, содержащую водную фазу. Выскребают емкость с масляной фазой и переносят содержимое в главную емкость.

7. После завершения переноса и выскребывания, сохраняют установки смесителя и осуществляют перемешивание в течение 5-10 минут, при этом сохраняя температуру продукта в пределах -80°C. Проверяют, является ли продукт однородным на вид.

8. Когда он становится однородным, продолжают перемешивание и охлаждают до 50-60°C.

9. Когда температуры продукта и активной фазы становятся равными 50-60°C, усиливают перемешивание и медленно переносят в вакууме активную фазу в главную емкость. Выскребают и промывают емкость для активной фазы, используя приготовленный заранее пропиленгликоль, и переносят содержимое в главную емкость.

10. После завершения переноса и выскребывания, повышают уровень вакуума и сохраняют настройки смесителя, и перемешивают в течение 5-10 мин сохраняя при этом температуру продукта в пре-

делах 50-60°C. Проверяют, является ли продукт однородным на вид.

11. После полного перемешивания, перемешивание продолжают и охлаждают загрузку до 30°C (25-35°C).

12. После достижения нужной температуры, уменьшают перемешивание и охлаждают загрузку до <25°C.

13. Когда температура продукта становится <25°C, его перемешивают в течение 15 мин при высокой скорости. Температуру продукта поддерживают <25°C.

14. После полного перемешивания, скорости перемешивания уменьшают и проверяют, является ли продукт однородным на вид. При необходимости продукт охлаждают до <25°C перед началом выгрузки продукта.

15. После того как продукт становится однородным, и температура продукта становится <25°C, продукт выгружают в соответствующие контейнеры для хранения, отбирая образцы при необходимости.

Альтернативный способ, где водную фазу добавляют к масляной фазе (то есть, в противоположность рассмотренному выше способу), дает в результате продукт с неудовлетворительным физическим внешним видом и ухудшенной химической стабильностью.

Пример 6. Химическая и физическая стабильность.

Образцы препаратов 2-5 хранят при 25, 30 и 40°C в течение 3 месяцев и подвергают визуальному анализу. Препараты 2-4 не демонстрируют обесцвечивания или физического разделения в течение 3-месячного периода. Однако препарат 5 имеет признаки неомогенности.

Образцы также подвергают анализу химической стабильности с помощью ВЭЖХ с использованием следующих условий.

Колонка с обращенной фазой Zorbax Bonus: 150×4,6 мм, размер частиц 3,5 мкм с 4-мм спеченным предварительным фильтром.

Температура колонки: 25°C.

Температура устройства для автоматического отбора образцов: температура окружающей среды.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Объем инъектирования: 15 мкл.

Детектирование: 235 нм.

Время опыта: 50 мин.

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде.

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Таблица 5. Градиент элюирования ВЭЖХ

Время (минуты)	% В
0	5
40	100
45	100
45,1	5
50	5

Препараты 2-5 удовлетворяют спецификациям химической стабильности при хранении при стандартных условиях ИСН в течение до 3 месяцев. Препараты 6-9 демонстрируют сходную химическую и физическую стабильность. На основании этих данных, препараты 10-14 выбирают для дальнейшей разработки. Однако в процессе разработки препаратов 10-14 наблюдается, с помощью микроскопического анализа, что структура эмульсии этих препаратов является неоднородной и содержит присутствующий воскообразный материал. Неоднородная эмульсия иллюстрируется на фиг. 1, и, как определено, это зависит от концентрации активного ингредиента. Другими словами, такого наблюдения нет для препарата 10 (плацебо), и повышенные уровни гетерогенности наблюдаются при увеличении уровней активного ингредиента.

Для идентификации того, какой именно полутвердый ингредиент является ответственным за образование неоднородной эмульсии, осуществляют эксперименты, где каждый полутвердый ингредиент систематически замещается следующим образом:

Таблица 6

Удаление	Замена
Эмульгированный воск NF	Вода
Стеарет-2 и стеарет-20	Вода
Белый вазелин	Минеральное масло
Белый вазелин	Вода
Эмульгированный воск NF и белый вазелин	Вода

Препарат, который не содержит вазелина, как наблюдается, имеет однородную эмульсию. Допол-

нительную характеристику осуществляют с использованием оптической микроскопии на горячем столике, XRD, ИК микроскопии и флуоресцентной микроскопии. Эти методики подтверждают, что воскообразный материал состоит из вазелина, и его свойства являются функцией концентрации присутствующего активного ингредиента. Эти наблюдения говорят, что вазелин не эмульгируется адекватно, и что активный ингредиент не солюбилизируется ни в водной фазе, ни в масляной фазе эмульсии.

Пример 7. Разработка конечного физически и химически стабильного препарата крема, содержащего 0,5% мас./мас. 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, для клинических испытаний.

Определяют растворимость активного ингредиента в различных растворителях. Активный ингредиент, как наблюдается, имеет хорошую растворимость в среднецепочечных триглицеридах (МСТ), которые выбирают для замены белого вазелина и минерального масла в масляной фазе композиции эмульсии. Приготавливают следующие препараты с 5, 10, 15 и 20% МСТ (препараты 15-18). Также приготавливают два препарата (препараты 19 и 20), где Polawax (патентованная смесь цетостеарилового спирта и эмульгаторов) заменяется цетостеариловым спиртом и дополнительным эмульгатором.

Таблица 7

Номер препарата	15	16	17	18	19	20
Ингредиент	% масс/мас сс	% масс/мас с	% масс/мас сс	% масс/мас сс	% масс/мас сс	% масс/мас сс
Водная фаза						
Очищенная вода	53,68	58,68	65,18	70,18	63,38	65,18
Цитрат натрия	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Лимонная кислота	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Динатрий EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Масляная фаза						
Активный ингредиент	2,00	2,00	0,50	0,50	0,50	0,50
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Простой моноэтиловый	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Эфир диэтиленгликоля						
ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Бензойная кислота	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Polawax	7,20	7,20	7,20	7,20	–	–
Цетостеариловый спирт	–	–	–	–	7,20	5,40
МСТ	20,00	15,00	10,00	5,00	10,00	10,00
Полисорбат 80	1,50	1,50	1,50	1,50	2,10	2,10
Стеарет 2	1,80	1,80	1,80	1,80	2,50	2,50
Стеарет 20	1,10	1,10	1,10	1,10	1,60	1,60
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Препараты 15-20 подвергают микроскопическому анализу. Все шесть препаратов, как обнаружено, являются гомогенными, и дисперсная масляная фаза имеет малый размер частиц, и наблюдается однородная эмульсия. Различия внешнего вида препарата с 10% МСТ в качестве масляной фазы в сравнении с препаратом с более высокими количествами белого вазелина и минерального масла в качестве масляной фазы иллюстрируются на фиг. 2. Без желания ограничиваться теорией, считается, что поскольку активный ингредиент является амфифильным, он имеет потенциал для дестабилизации эмульсии, в особенности, когда не осуществляется соответствующего выбора растворителя. Считается, что при использовании соответствующего растворителя для активного ингредиента в масляной фазе, можно получить более стабильную эмульсию.

Приготавливают препарат 17 (0,5% активного ингредиента), вместе с эквивалентными препаратами, содержащими 1% активного ингредиента, 2% активного ингредиента (препараты 21 и 22, соответственно) и 3% активного ингредиента (препарат 26). Также приготавливают альтернативные препараты, где 7,2% Polawax заменяют 5, 90% цетостеарилового спирта и увеличенными уровнями поверхностно-активного вещества (препараты 23 и 24). Вариант препарата 17, но с 0,1% активного ингредиента, показан как препарат 25. Препарат 17 удовлетворяет всем спецификациям для химической и физической стабильности, когда хранится при стандартных условиях ICH в течение 6 месяцев. Таким образом один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой химически и физически стабильную фармацевтическую композицию эмульсии, когда она хранится при стандартных условиях ICH в течение до 6 месяцев, содержащую активный ингредиент 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемую соль, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-активное вещество и антиоксидант, и при этом активное соединение солюбилизовано в масляной фазе композиции эмульсии. Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой химически и физически стабильную фармацевтическую композицию эмульсии, когда она хранится при стандартных условиях ICH в течение до 6 месяцев, содержащую активный ингредиент 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемую соль, масляную фазу, водную фазу, поверхностно-

активное вещество и антиоксидант, и при этом эмульсия является гомогенной. В другом варианте осуществления, активное соединение солюбилизировано в масляной фазе композиции эмульсии. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы составляет 1 мкм или меньше.

Также приготавливают дополнительные препараты с изменением соразвителей, например, препараты 27-29. Эти данные говорят, что пропиленгликоль или Transcutol не являются необходимыми для физической стабильности препаратов, обеспечивая таким образом возможности для использования альтернативных растворителей для солюбилизации активных ингредиентов.

Препараты показаны в табл. 8 ниже.

Таблица 8

Номер препарата	17	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Ингредиент	% масс/масс	% масс/масс	% масс/масс	% масс/масс	% масс/масс	% масс/масс	% масс/масс	% масс/масс	% масс/масс	% масс/масс
Водная фаза										
Очищенная вода	65,18	64,68	63,68	63,18	61,18	65,58	62,68	75,18	67,18	77,18
Цитрат натрия	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Лимонная кислота	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Динатрий EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Масляная фаза										
Активный ингредиент	0,50	1,00	2,00	2,00	4,00	0,10	3,00	0,50	0,50	0,50
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	—	10,00	—
Простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	—	—
ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Бензойная кислота	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Эмульгированный воск, NF	7,20	7,20	7,20	—	—	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Цетостеариловый спирт	—	—	—	5,90	5,90	—	—	—	—	—
МСТ	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Полисорбат 80	1,50	1,50	1,50	2,10	2,10	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Стеарет 2	1,80	1,80	1,80	2,50	2,50	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Стеарет 20	1,10	1,10	1,10	1,60	1,60	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Пример 8. Способ приготовления конечных препаратов.

Композиции кремов, описанные в примере 7, приготавливают с использованием следующего общего способа.

Масляная фаза:

1. В емкость соответствующих размеров добавляют ингредиенты масляной фазы (например, МСТ, Polawaxtm, бензойную кислоту, ВНТ, пропиленгликоль, простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, полисорбат 80, стеарет 2, стеарет 20 и активный ингредиент), начинают перемешивание и нагрев до 70-80°C, продолжают перемешивание до тех пор, пока активный ингредиент не растворится, и фаза не станет однородной на вид.

Водная фаза:

2. Добавляют ингредиенты водной фазы в главную смесительную емкость (например, воду и цитрат натрия, лимонную кислоту и динатрий эдетат). Начиная перемешивание и нагрев до 70-80°C. Перемешивают до тех пор, пока все материалы полностью не растворятся, и водная фаза не станет однородной на вид.

Эмульгирование:

3. После того как водная и масляная фазы перестанут содержать нерастворенные частицы, станут однородными на вид и достигнут температуры 70-80°C, масляную фазу медленно переносят в вакууме в главную емкость, содержащую водную фазу. Выскребают емкость с масляной фазой и переносят содержимое в главную емкость.

4. После завершения переноса и выскребывания, сохраняют установки смесителя и осуществляют перемешивание в течение 5-10 мин при этом сохраняя температуру продукта в пределах 70-80°C. Проверяют, является ли продукт однородным на вид.

5. Переносят загрузку в емкость для выдержки. Охлаждают. Таким образом, другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ приготовления композиции эмульсии, включающий

i) перемешивание и нагрев ингредиентов масляной фазы и активного ингредиента 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соли до тех пор, пока они не растворятся;

ii) перемешивание ингредиентов водной фазы до тех пор, пока они полностью не растворятся;

добавление ингредиентов масляной фазы со стадии (i) и ингредиентов водной фазы со стадии (ii) и перемешивание до тех пор, пока смесь не станет однородной на вид. В одном из вариантов осуществле-

ния полученная в результате композиция эмульсии является гомогенной. В другом варианте осуществления активный ингредиент солюбилизирован в масляной фазе. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы составляет примерно 35 мкм или меньше. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы меньше примерно, чем 25 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы меньше примерно, чем 15 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы меньше примерно, чем 10 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы меньше примерно, чем 5 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы примерно равен или меньше примерно, чем 1 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы составляет примерно 0,5 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы составляет примерно от 0,05 примерно до 35 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы составляет примерно от 0,05 примерно до 5 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы составляет примерно от 0,05 примерно до 1 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы составляет примерно от 0,1 примерно до 0,75 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы составляет примерно от 0,05 примерно до 35 мкм. В другом варианте осуществления средний размер капель дисперсной фазы (D50) меньше чем 5 мкм. В другом варианте осуществления, средний размер капель дисперсной фазы (D50) меньше чем 1 мкм.

В другом варианте осуществления имеется способ приготовления композиции эмульсии, включающий

i) перемешивание и нагрев ингредиентов масляной фазы и активного ингредиента 3,5-дигидроксид-4-изопропил-транс-стильбена или его фармацевтически приемлемой соль до тех пор, пока они не растворятся;

ii) перемешивание ингредиентов водной фазы до тех пор, пока они полностью не растворятся; добавление ингредиентов масляной фазы со стадии (i) и ингредиентов водной фазы со стадии (ii) и перемешивание до тех пор, пока смесь не станет однородной на вид, и эмульсия не станет гомогенной и, необязательно, не будет иметь средний размер капель масляной фазы/дисперсной фазы (D50) меньше чем 5 мкм.

Пример 9. Другие композиции кремов, содержащие 1,0% мас./мас. 3,5-дигидроксид-4-изопропил-транс-стильбена.

Для облегчения идентификации полутвердых ингредиентов, ответственных за образование неоднородной эмульсии, осуществляют дополнительные эксперименты, где вазелин сохраняют в препарате, минеральное масло удаляют и заменяют среднецепочечными триглицеридами (МСТ) в масляной фазе композиции эмульсии (смотри табл. 9). Как правило, переменным для препаратов 30-32 является % количества вазелина и последующие концентрации воды. Препараты 33 и 37 демонстрируют более низкий уровень вазелина (4 и 2%) при 10% МСТ. Препарат 34 демонстрирует МСТ и минеральное масло вместе.

Препарат 35 и 36 демонстрирует низкий уровень минерального масла и вазелина вместе с МСТ, и наконец, препараты 38 и 39 демонстрируют низкий уровень минерального масла и вазелина вместе без МСТ. В препаратах 34-37 видны характеристики неоднородной эмульсии различных размеров. Препараты, содержащие более низкие уровни вазелина, по-прежнему приводят к характеристикам неоднородной эмульсии с активным ингредиентом, который может в принципе по-прежнему быть стабильным, но в настоящее время это неизвестно. То есть, минеральное масло может добавляться в препараты в сочетании с МСТ.

Таблица 9

Номер препарата	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Ингредиент	%масс/м асс	%масс/м асс	%масс/м асс	%масс/м асс	%масс/м асс	%масс/м асс	%масс/м асс	%масс/м асс	%масс/м асс	%масс/м асс	%масс/м асс
Водная фаза											
Очищенная вода	48,18	52,68	56,68	60,68	57,75	56,75	60,67	59,67	69,18	66,38	65,18
Цитрат натрия	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Лимонная кислота (безводная или моногидрат)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,08	0,08
Динатрий EDTA	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,10	0,10
Масляная фаза											
Активный ингредиент	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	0,50	0,50	0,50
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Бензойная кислота	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,10	0,10	0,10
Эмульгированный воск, NF	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	10,00	7,20
Белый вазелин	16,50	12,00	8,00	4,00	–	4,00	2,00	4,00	3,00	3,00	–
МСТ	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	–	–	–
Минеральное масло	–	–	–	–	6,00	3,00	1,00	–	3,00	3,00	10,00
Полисорбат 80	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Стеарет 2	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Стеарет 20	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Отметим, что пример 3 патента США № 7868047 содержит активное соединение в основе крема "Galax", которая, видимо, не является патентованной или коммерчески доступной основой. Там коммерческий продукт доступен от WellSpring Pharmaceuticals, Fla., USA, он называется основа крема "Glaxal", она содержит воду, вазелин, цетеариловый спирт, вазелиновое масло, цетеарет-20, фосфат натрия и п-хлор-крезол.

Используя пример 3 в качестве инструкции, приготавливают два препарата с использованием основы Glaxal, WellSpring. Активный ингредиент 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена растворяют в этаноле, а затем добавляют к основе Glaxal при перемешивании. Перемешивание продолжают в течение 15 мин, до тех пор, пока препараты не станут гомогенными на вид, а затем анализируют с помощью микроскопии.

Препараты 41 с 1% активного ингредиента и 42 с 2% активного ингредиента приготавливают со следующими композициями:

Ингредиент	% масс/масс
3,5-Дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен	1-2
Этанол	10
Основа Glaxal	По потребности, до 100

Как показывает микроскопия, размер капли/частицы увеличивается, когда к основе добавляют активный ингредиент, и он зависит от добавляемого количества активного соединения. Это похоже на наблюдения, которые видят для препаратов, сходных с препаратом 12, который также содержит как минеральное масло, так и вазелин.

Пример 10. Воздействия композиций кремов, содержащих 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен, на свойства проникновения в кожу.

Целью настоящего исследования является определение проникновения в кожу in-vitro 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена.

В частности, препараты 17 и 21-24 исследуют относительно их способности к доставке активного ингредиента в эпидермис и дермис и сравнивают их с препаратами 1 и 12.

Вкратце, препараты 1, 12, 17 и 21-24, содержащие 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен, оценивают с использованием анализа проникновения в кожу. Это исследование планируют для определения проникновения лекарственного средства в эпидермис, дермис и поглощающую жидкость. Свеже-иссеченную кожу с живота человека получают с помощью дерматомии при толщине 500 ± 100 мкм и устанавливают на проточных диффузионных ячейках с использованием донорных блоков для обеспечения защищенного от протечек уплотнения, экспонируя площадь поверхности $1,0 \text{ см}^2$. Диффузионные ячейки соединяют с многоканальными насосами со скоростью потока приблизительно 0,6 мл/ч, с PBS. Затем каждую ячейку уравнивают в нагревательном коллекторе для обеспечения температуры поверхности кожи 32°C (по меньшей мере, в течение 30 мин перед дозированием). Исследуемые изделия наносят при дозе 10 мкл на участок кожи (10 мг исследуемого изделия/ см^2). Исследуемые изделия наносят двум отдельным донорам для выявления разброса между различными индивидуумами и по меньшей мере на семь участков кожи каждого донора, для выявления разброса для каждого индивидуума. В час 15 после нанесения, поверхность кожи промокают хлопковыми тампонами и очищают с помощью липкой ленты три раза для удаления любых остатков исследуемого изделия. Промытую кожу термически разделяют по соединению между эпидермисом и дермисом. Слои кожи помещают в отдельные флаконы для гомогенизации, и лекарственное средство экстрагируют. Экстрагирование активного ингредиента из отдельных исследуемых изделий служит для оценки эффективности экстракционного растворителя. Концентрации извлеченного лекарственного средства используют для вычисления проникновения в кожу, в эпидермис и дермис как процент от наносимых доз. 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен детектируют с использованием жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии.

Количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемого в эпидермис, дермис (через 15 ч после нанесения) из препаратов 1, 12, 17 и 21-24, показано на фиг. 3.

Планки погрешностей представляют стандартную ошибку для среднего значения (SEM), 8-14 повторов для каждого препарата (четыре донора кожи). Примечание: поскольку площадь дозирования диффузионной ячейки составляет 1 см^2 , количества 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, иллюстрируемые на фиг. 3, представляют собой мкг/ см^2 .

При сравнении препаратов с 0,5% мас./мас. 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена наблюдается, что количество 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемое в эпидермис, является сходным с препаратом 17, препаратом 1 и препаратом 12. Однако препарат 17, доставляет приблизительно в 3 раза больше 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена в дермис по сравнению с препаратом 12 и препаратом 1. В дополнение к этому, из данных для препаратов 17, 21 и 22 наблюдается, что активный ингредиент доставляется зависимым от дозы образом. Подобным же образом, из данных для препаратов 23 и 24 наблюдается, что активный ингредиент доставляется зависимым от дозы образом.

Видимо имеется обратное соотношение для количества 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемого в поглощающую жидкость в течение пятнадцати часов, где препарат 17 показывает в 2-4 раза меньшее количество по сравнению с препаратом 12 и препаратом 1. Подобно количествам, доставляемым в слои кожи (эпидермис и дермис), из данных для препаратов 17, 21 и 22 наблюдается, что активный ингредиент доставляется в поглощающую жидкость зависимым от дозы образом. Подобным же образом, из данных для препаратов 23 и 24 наблюдается, что активный ингредиент доставляется в поглощающую жидкость зависимым от дозы образом.

Пример 11. Воздействие композиций кремов, содержащих 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен, на осаждение в коже.

Предыдущие исследования показывают, что препарат 17 доставляет более высокие количества 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена в дермис при более низких количествах, распределяющихся в поглощающую жидкость, по сравнению с препаратом 12. Для дополнительного исследования этого наблюдения осуществляют исследование на коже человека *ex vivo* для измерения дермальных уровней каждые три часа (0-15 ч), и через 24 ч их сравнивают с концентрациями, измеренными в поглощающей жидкости.

Препараты 12 и 21, содержащие 0,5 и 1,0% 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, соответственно, оценивают с использованием анализа проникновения в кожу человека *ex vivo*. Это исследование планируют для определения проникновения лекарственного средства в эпидермис, дермис и поглощающую жидкость с дополнительным отбором образцов для осаждения в коже. Свеже-иссеченную кожу с живота человека получают с помощью дерматомии при толщине 500 ± 100 мкм и устанавливают на проточных диффузионных ячейках с использованием донорных блоков для обеспечения защищенного от протечек уплотнения, экспонируя площадь поверхности $1,0 \text{ см}^2$. Диффузионные ячейки соединяют с многоканальными насосами со скоростью потока приблизительно 0,6 мл/ч, с PBS. Для поддержания целостности кожи и предотвращения роста бактерий, для семидесятидвухчасового исследования, поглощающая жидкость содержит 1% антибиотика-антимикотика. Затем каждую ячейку уравнивают в нагревательном коллекторе для обеспечения температуры поверхности кожи 32°C (по меньшей мере, в течение 30 мин перед дозированием). Исследуемые изделия наносят при дозе 10 мкл на участок кожи (10 мг исследуемого изделия/ см^2). Исследуемые изделия наносят двум отдельным донорам для выявления

разброса между различными индивидуумами и по меньшей мере на семь участков кожи каждого донора для выявления разброса для каждого индивидуума. Поглощающую жидкость собирают еже часно в течение 72 ч для измерения проникновения активного ингредиента через кожу. В часы 3, 6, 9, 12 и 15 после нанесения, поверхность кожи промокают хлопковым тампоном и очищают с помощью липкой ленты три раза для удаления любых остатков исследуемого изделия, считающегося не проникающим в кожу. Промытую кожу термически разделяют по соединению между эпидермисом и дермисом. Слои кожи помещают в отдельные флаконы для гомогенизации, и лекарственное средство экстрагируют с использованием шарового гомогенизатора Omni. Концентрации извлеченного лекарственного средства используют для вычисления проникновения в кожу, в эпидермис и дермис, как процента от наносимых доз. 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен детектируют с использованием способа жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, описанного ранее.

Препарат 21 показывает такой же тренд, как наблюдалось ранее, где концентрации 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемые в дермис, выше, по сравнению с препаратами 12. Смотри фиг. 5. Тренд повышения дермального осаждения или удерживания в тканях для препарата 21 появляется уже через 3 ч после нанесения и продолжается в течение 15 ч дозирования.

Более поздние временные точки (то есть, больше чем 15 ч) не рассматриваются для анализа тканей (эпидермиса и дермиса), поскольку кожа начинает терять свою целостность, что могло бы потенциально привести в результате к неточному измерению уровней активного ингредиента.

Наблюдается такое же обратное отношение для количества 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемого в поглощающую жидкость, где препарат 21 показывает в 1,4 раза более низкое количество по сравнению с препаратом 12 (фиг. 6). Этот тренд понижения доставки в поглощающую жидкость поддерживается в течение всех 72 ч дозирования, поскольку оба препарата, видимо, находятся в стационарном состоянии после 12 ч (лаг-фаза). Хотя препарат 21 (1% мас./мас.) имеет концентрацию активного ингредиента вдвое большую, чем препарат 12 (0,5% мас./мас.), препарат 21 не может доставлять эквивалентные количества в поглощающую жидкость. Это говорит о том, что препарат 21 может изменять удерживание в тканях, предотвращая распределение активного ингредиента из кожи в поглощающую жидкость.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой применение препарата, такого как описано выше, который может обеспечить более низкое системное экспонирование активного ингредиента для пациента во время использования. В другом варианте осуществления частота дозирования для пораженной области (областей) может теперь быть меньше, чем предполагалось ранее. Нанесение композиции по настоящему изобретению на пораженные области может осуществляться два раза в день, раз в день, через день; два раза в неделю; три раза в неделю или раз в неделю, при этом доза соответствует любому из вариантов осуществления в настоящем документе. В другом варианте осуществления лечение может вводиться в две фазы, за начальной частотой дозирования, например, один раз или два раза в день, следует фаза поддержки, например, через день; два раза в неделю; три раза в неделю или один раз в неделю.

Пример 12. Биологическая активность в коже человека *ex vivo* для композиций кремов, содержащих 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен.

Определение целевого профиля показывает, что 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен представляет собой активатор пути AhR при кишечной аденокарциноме толстой кишки человека. BioMAP®, система, которая может давать физиологически релевантные данные о соединении до продолжительных и дорогостоящих исследований на животных или клинических исследований, подтверждает, что AhR, вероятно, представляет собой первичную мишень 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена. 3,5-Дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен также, как показано, индуцирует экспрессию целевого гена AhR, *cypl1a1*, в первичных кератиноцитах человека и в лейкоцитах человека или грызунов. Разработана модель с использованием свежесеченной кожи человека для исследования собственной эффективности активных ингредиентов (то есть, целевого взаимодействия). Эта модель делает возможным применение препаратов для местного введения с целью исследования фармакодинамической активности в коже. Это исследование сравнивает биологическую активность 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена посредством индуцирования *Cyp1A1* для препаратов 17, 21 и 22 в сравнении с препаратом 12.

Культивирование ткани с использованием статических ячеек: Свежесеченная здоровая кожа человека получается с помощью дерматомии при 750 мкм и очищается с помощью раствора антибиотика/антимикотика, приготовленного как 1% антибиотика-антимикотика GIBCO™ (100X), 0,1% гентамицина в 1× фосфатном буфере Дюльбекко. Образы биопсии диаметром двенадцать мм вырезают с использованием одноразовых пробойников для биопсии и промывают в растворе антибиотика/антимикотика в течение 5-10 мин. Образцы биопсии кожи помещают в автоклавируемые 7-мм (0,38 см²) статические ячейки без кожуха с приемным объемом 2 мл, и поддерживают защищенное от протечек уплотнение с использованием металлических зажимов и донорной камеры. Приемную камеру заполняют средой для кератинизации с использованием пипетки Пастера для распределения в порт для приема образцов. Затем статические ячейки помещают в увлажняемый инкубатор при 37°C. Исследуемые изделия наносятся местным

образом (на экспонируемый/сухой эпидермис) в день 1 (день-1).

Через двадцать четыре часа (день 0), среду в приемной камере заменяют активирующим коктейлем, разработанным для стимуляции резидентных иммунокомпетентных клеток кожи. Через двадцать четыре часа (день 1) ткань удаляют, измельчают до кусочков меньших чем 1×1×1 мм и хранят в 10× объеме RNA, затем вместе с 300 мкл лизисного буфера RNeasy, дополненного 1% 2-бета-меркапто-этанола, для выделения RNA.

Среды для кератинизации. Среды состоят из 237 мл среды Игла, модифицированной Дюльбекко (DMEM), 237 мл среды Хэма F-12K, 1 мл 90 мМ аденина, 1 мл 0,94М CaCl₂, 1 мл 10 нМ три-йодтиронина, 1 мл инсулина-трансферрина-селена-этанолamina (ITS-X) (100X), 5 мл антибиотика-антимикотика (100X), 10 мл фетальной сыворотки теленка (FBS), 5 мл вспомогательного вещества GlutaMAX™, 0,1 мл 50 мг/мл гентамицина.

Активирующий коктейль. Модель целевого взаимодействия в коже человека *ex vivo* изначально была разработана для моделирования провоспалительного состояния пораженной псориазической кожи. Модель можно найти в Smith et al., PLOS ONE, DOI:10.1371/journal.pone.0147979; Feb 12, 2016, и она упоминается в настоящем документе как анализ sRICA (активации резидентных иммунных клеток кожи). Как таковые, резидентные иммунокомпетентные клетки кожи активируются *in situ* с помощью сочетания 1 мкг/мл очищенного NA/LE мыши анти-CD3 человека, 2 мкг/мл CD28, 1 мкг/мл анти-IFN-гамма человека, 1 мкг/мл антител анти-IL-4 человека и 10 нг/мл рекомбинантного IL-1b/IL-1F2 человека (rh), 10 нг/мл rh IL-6 (R&D Systems), 1 нг/мл rh TGF-b1 и rh IL-21. Все компоненты включаются в одну смесь со средой для кератинизации (то есть, в активирующий коктейль).

Выделение и количественное определение RNA: Приблизительно 40 мг измельченных тканей добавляются в пробирки для гомогенизации, содержащие 2,8- и 1,4-мм керамические шарики. Ткань разрушается с использованием высокопроизводительного устройства гомогенизатора на основе шаровой мельницы при 6300 об/мин в течение 30 с и 10 циклов с 2-минутными перерывами с охлаждением на льду. Гомогенат дигестируют посредством добавления 490 мкл воды, содержащей 10 мкл Proteinase K, при 55°C в течение 15 мин. Дигестированные ткани центрифугируют в течение 3 мин при 10000×g для отделения лепешки клеточных остатков, и супернатант используют для выделения RNA с использованием набора Mini RNA Isolation kit, Qiagen, в соответствии с протоколом производителя. RNA в целом количественно определяют с использованием Nanodrop 2000. Выделенную RNA (1,4 мкг) из тканей кожи используют как шаблон в 20-мкл объеме PCR, используя Superscript VILO cDNA Synthesis kit, Invitrogen, для создания шаблона cDNA. cDNA разбавляют 1:25 для последующей qPCR с конкретным зондом TaqMan для каждого гена, который должен определяться количественно. Устройство PCR AVii7, Life Technologies, используют для 40 циклов амплификации qPCR. Уровни RNA относительно экспрессии Cyp1a1 вычисляют с использованием формулы Delta CT и нормируют на необработанные участки кожи.

Препараты 17, 21 и 22 и препарат 12 показывают биологическую активность для 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена в коже человека, как измерено косвенно посредством Cyp1A1 mRNA. Различий в биологической активности между этими препаратами нет. Отсутствие реакции на дозу для препаратов 17, 21 и 22 говорит, что это ап-регуляция достигает максимума или плато, которое, вероятно, достигается с помощью препаратов, содержащих 0,5% 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена или меньше. Эти данные подтверждают, что концентрации, количественно определенные при исследованиях проникновения в кожу *in vitro*, являются биологически доступными и могут взаимодействовать с мишенями в коже человека. То, что обнаружено, это то, что этот анализ не дает статистически значимых различий между препаратами и/или концентрациями активного соединения в этих препаратах.

Пример 13. Системное экспонирование и концентрации в коже 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена после 7-дневного местного введения минисвиньям Göttingen.

Для оценки концентраций в тканях и системного экспонирования, осуществляют исследования токсикокинетики на минисвиньях Göttingen при многократном местном введении 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена в течение 7 дней. Для сравнения системного экспонирования с локальными уровнями в тканях кожи, образцы тканей для биопсии собирают, секционируют и анализируют относительно активного ингредиента, и сравнивают с концентрациями в плазме крови в день 1 и день 7. Сходная методология биопсии кожи у минисвиней описана в литературе, например, Mitra A, et al., Use of Minipig Skin Biopsy Model as an Innovative Tool to Design Topical Formulation to Achieve Desired Pharmacokinetics in Humans. J Pharm Sci. 2015, Feb 17.

Препарат 22 (2% активного ингредиента) и препарат 12 (2,0%, например, препарат 14) наносят на не имеющую царапин кожу минисвиней (3 самца/группа) при дозе 2% ежедневно (в течение периода приблизительно 23 ч) в течение 7 дней. Места нанесения на кожу для этих групп составляют 10% от общей площади поверхности тела. Масса дозы составляет 2 г/кг/день, как определено посредством исследования доступности препарата, осуществляемого перед началом дозирования (соответствующий носитель наносится на 10% от общей площади поверхности тела первой минисвиньи в каждой из рассмотренных выше групп дозирования в течение приблизительно 23 ч). Шерсть со спины и боков каждого животного удаляют в дни 1, 7 и 14, и по потребности, в течение исследования. Места нанесения являются полуза-

крытыми с помощью марлевых повязок, удерживаемых на месте с помощью ленты и трубчатой сетки. В конце экспонирования, сетку и повязки удаляют, и все эти места промокают теплой водой, полученной от обратного осмоса, и хлопковой марлей.

Оценивают следующие конечные показатели/параметры: клинические наблюдения, раздражение кожи (оценивают с использованием метода Draize, массы тела и макроскопических и микроскопических наблюдений (обработанная и необработанная кожа). Осуществляют токсикокинетическую оценку на образцах, собранных в дни 1 и 7, относительно концентраций в плазме крови и коже.

В день 7, минисвиней подвергают эвтаназии и поверхность кожи очищают с помощью сочетания нескольких стадий промывки, включая мягкие моющие средства, растворители, бритье и очистку с помощью липкой ленты, для обеспечения удаления остаточного препарата с поверхности кожи. Затем кожу иссекают и помещают кожу стороной эпидермиса вниз на чистую поверхность. Образцы биопсии кожи (8 мм) с областей дозирования собирают, помещают в криопробирки и непосредственно замораживают до анализа. Когда он по-прежнему заморожен, гиподермис удаляют с использованием бритвенного лезвия и верхний участок образца (эпидермис и верхний дермис, участок от 0 до 500 мкм) отрезают затем от дермиса. Следовательно, эпидермис относится к верхнему участку образца кожи, состоящего из рогового слоя, эпидермиса и верхнего дермиса (приблизительно 500 мкм), и дермис представляет собой более глубокий дермис (приблизительно 1500 мкм, что означает надрез среднего дермиса до подкожного жира). Затем участки эпидермиса и дермиса взвешивают и гомогенизируют в 1 мл раствора вода:ацетонитрил, 75:25, содержащего 0,1% муравьиной кислоты. Гомогенат дополнительно обрабатывают посредством преципитации белков с использованием раствора 100% ацетонитрила с 0,1% муравьиной кислоты и внутреннего стандарта (5 нг/мл). Супернатант от преципитации белков проходит через 96-луночный планшет Ostro для удаления фосфолипидов.

Препарат 22 дает в результате более высокое осаждение в коже 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, в верхних 500-мкм и в нижних 1500-мкм участках, по сравнению с препаратом 12 (с 2% активного ингредиента, также упоминается в настоящем документе как препарат 14). Увеличение нагрузки в коже наблюдается в день 1 и продолжается после 7 дней многократного дозирования. Эти данные говорят, что препарат 22 может изменять микроокружение кожи после одного нанесения, но может также поддерживать это воздействие в течение более продолжительных периодов дозирования.

Неожиданно, системное экспонирование, как измерено с помощью AUC, в день 1 и день 7 для препарата 22 ниже, по сравнению с препаратом 12 (с 2% активного ингредиента, например, препарат 14). Концентрации в плазме крови видимо понижаются дополнительно для препарата 22 в день 7, где уровни для препарата 22 приблизительно в 2,5 раза ниже, по сравнению с препаратом 12 (с 2% активного ингредиента, например, препарат 14). Эти данные коррелируют с тем, что наблюдают при исследовании проникновения в кожу человека *in vitro*, где препарат 22 показывает более высокое осаждение в коже при более низких концентрациях 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, доставляемых в поглощающую жидкость. Сочетание этих данных говорит, что препарат 22 может доставлять большие количества к целевому месту в тканях, сводя при этом к минимуму системное экспонирование.

На основе данных для потока проникновения через кожу *in vitro* и данных на людях предсказываемые значения AUC для людей, как ожидается, будут ниже 50 нг·ч/мл или ниже 42,5 нг·ч/мл и предсказанная C_{max} , как ожидается, будет ниже 15 нг/мл или 12,5 нг/мл.

Таблица 10

Неклиническое исследование	AUC			C_{max}		
	NOAEL (нг·час/мл)	Предсказанное (нг·час/мл)	Границы безопасности	NOAEL (нг/мл)	Предсказанное (нг/мл)	Границы безопасности
Дермально 4% крем, BID, минисвинья, 13 недель	99	42,5	2	7,13	12,5	<1
Подкожно 3 мг/кг/день, крыса, 13 недель	99	42,5	2	31,6	12,5	2,5

На основе данных для минисвиней и данных для людей *in vivo*, предсказанные AUC для людей, как ожидается, будут ниже 30,0 нг·ч/мл или ниже 23,5 нг·ч/мл. На основе данных для минисвиней и данных для людей *in vivo*, предсказанная C_{max} , как ожидается, будет ниже 15 нг/мл или ниже 11,3 нг/мл.

Теперь на основе ограниченных данных для людей AUC для человека (0-8 ч), как ожидается, будут ниже 16,0 нг·ч/мл, или ниже 14 нг·ч/мл, или ниже 11 нг·час/мл. В другом варианте осуществления, C_{max} , как ожидается, будет ниже 5 нг/мл, или ниже 4 нг/мл, или ниже 3 нг/мл.

Таблица 11

Неклиническое исследование	AUC			C _{max}		
	NOAEL (нг·час/мл)	Предсказанное (нг·час/мл)	Границы безопасности	NOAEL (нг/мл)	Предсказанное (нг/мл)	Границы безопасности
Дермально 4% крем, BID, минисвинья, 13 недель	99	23,5	4	7,13*	11,3	~1
Подкожно 3 мг/кг/день, крыса, 13 недель	99	23,5	4	31,6	11,3	3

Пример 14. Системное экспонирование и концентрации в коже 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена после 28-дневного местного введения минисвиньям Goettingen.

7-дневное местное введение 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена в препарате 22 показывает значительные концентрации 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена в коже минисвиней Göttingen. Системные уровни для этого исследования понижаются от дня 1 до дня 7, это говорит о том, что препарат 22 может доставлять более высокие количества в тканях к целевому месту, сводя при этом к минимуму системное экспонирование. Чтобы увидеть, продолжается ли этот тренд в течение более продолжительного периода дозирования, осуществляют многократное дозирование местного введения 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена в течение 28 дней для оценки концентраций в тканях, дермальной токсичности, дермального раздражения и токсикокинетики от препарата 22.

Препараты вводятся как местное нанесение дважды в день (через 10±1 ч) на кожу спины (~10% от общей площади поверхности тела) минисвиней Göttingen (3/пол/группа) в течение 28 дней, и определяют дермальную токсичность, дермальное раздражение от 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена. Начальные ежедневные дозы составляют 0 (носитель), 10, 20 или 60 мг/кг/день 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена (концентрации при 0, 0,5, 1,0 и 3,0% мас./мас., соответственно), при массе дозы препарата 1 г/кг/доза (2 г/кг/день). После нанесения дозы в каждый день дозирования, места дозирования наполовину прикрываются в течение приблизительно 20±1 ч от первой дозы, а затем осторожно промываются перед нанесением следующей дозы.

Таблица 12. Средние токсикокинетические параметры для плазмы и кожи после дермального введения дважды в день 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена в препарате 22 самцам и самкам минисвиней Göttingen

Ежедневная доза (мг/кг/день) ^a	Самцы				Самки			
	0	10	20	60	0	10	20	60
Количество животных:	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC _(0-τ) (нг·час/мл) День 1	NA	NA	NA	NR	NA	NR	NA	NR
День 28	NA	NA	NA	NR	NA	NR	NA	4,84
C _{max} (нг/мл) День 1	NA	NA	NA	0,376	NA	NR	NA	0,408
День 28	NA	NA	NA	0,845	NA	0,395	NA	0,830
Концентрация в коже (День 29; нг/г)								
Эпидермис/верхний дермис	–	4830	3950	10000	–	2540	2270	6530
Нижний дермис	–	166	615	3660	–	NQ	305	3,04

NA: неприменимо; NR: не сообщается из-за ограниченных данных; NQ: не определяется количественно, концентрация ниже предела количественного определения (0,300 нг/мл для плазмы и 0,25 нг/мл для кожи); ^a Дозы выражены в терминах исходного соединения.

В дни 1 и 28, 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен не определяется количественно в плазме крови при 5 и 10 мг/кг/доза (10 и 20 мг/кг/день) за исключением 2 временных точек в день 28 (3 и 24 ч после первой дозы), что дает 1 значение концентрации в каждой временной точке для самок при 5 мг/кг/доза (10 мг/кг/день). При 30 мг/кг/доза (60 мг/кг/день), 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен количественно определяется в плазме в течение до 3 ч после дозирования (либо первая, либо вторая доза) в дни 1 и 28.

Значения T_{max} находятся в пределах от 1 до 3 ч после дозирования (либо первой, либо второй дозы) в дни 1 и 28 при уровне дозы 60 мг/кг/день. Значения C_{max} находятся в пределах от 0,306 до 1,81 нг/мл для самцов и самок. Как правило, AUC_{0-τ} не могут регистрироваться из-за того, что большинство значений концентраций ниже чем предел количественного определения.

Концентрации 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена, как правило, выше в эпидермисе/верхнем дермисе как у самцов, так и у самок, чем в нижнем дермисе. Усредненные по полу индивиду-

альные концентрации в коже животных при вскрытии являются самыми высокими в группе с 60 мг/кг/день, при 8265 нг/г в эпидермисе/верхнем дермисе и 1830 нг/г в нижнем дермисе. Сравнение концентраций в коже и в плазме крови не может оцениваться поскольку в день 28 концентрации в плазме крови через 24 ч ниже предела количественного определения.

Все животные доживают до их вскрытия согласно временному графику. Исследований дермального раздражения, связанного с изделием, на основе дермальной оценки места дозирования нет. Нет системной токсичности на основе клинических наблюдений, сердечнососудистых (ECG) и офтальмоскопических оценок, массы тела, потребления корма, клинической патологии и посмертных оценок (массы органов, макроскопической и микроскопической патологии). Таким образом, один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой нераздражающую или дающую уменьшенное раздражение фармацевтическую композицию, содержащую 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемую соль, по сравнению с препаратом, имеющим композицию 1 или 12 (при сравнимом % мас./мас. активного соединения).

В качестве вывода, после местного введения два раза в день 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбена при дозах 0 (носитель), 0,5, 1,0 и 3,0% мас./мас. (исследование на животных) в препаратах по настоящему изобретению, описанных в примере 7 (10, 20 мг/кг/день) и примере 8 (60 мг/кг/день, соответственно), на ~10% от общей площади поверхности тела минисвиней (n=3/пол/группа) в течение 28 дней, в результате нет дермального раздражения или системной токсичности. Следовательно, "No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) для дермального раздражения или системной токсичности составляет 3% (мас./мас.) или 60 мг/кг/день, самую высокую исследуемую дозу. 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен достигает пиковой средней концентрации 8265 нг/г в коже (эпидермис/верхний дермис) в группе с 60 мг/кг/день, при этом системное экспонирование является гораздо более низким или оно часто ниже предела количественного определения во всех лечебных группах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения, содержащая 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно от 0,05% примерно до 2 мас.% по отношению к общей массе композиции, масляную фазу, содержащую среднецепочечный триглицерид в количестве примерно от 2% примерно до 30 мас.% по отношению к общей массе композиции, водную фазу, поверхностно-активное вещество в количестве примерно от 1% примерно до 20 мас.% по отношению к общей массе композиции, где поверхностно-активное вещество представляет собой по меньшей мере один неионный эмульгированный воск NF, антиоксидант и любой дополнительный дерматологически приемлемый наполнитель, выбранный из группы, состоящей из консерванта, агента для регулировки pH, хелатирующего агента, соразтворителя и их сочетаний, где 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль солюбилизован в масляной фазе, где масляная фаза содержит менее 1 мас.% вазелина и минерального масла, где средний размер капель масляной фазы составляет примерно от 0,05 примерно до 35 мкм.
2. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где антиоксидант выбирается из группы, состоящей из пропилгаллата, бутилированного гидрокситолуола и токоферола.
3. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где поверхностно-активное вещество присутствует в количестве примерно от 5% примерно до 15 мас.% по отношению к общей массе композиции.
4. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по любому из предшествующих пунктов, где эмульсия масло-в-воде является гомогенной.
5. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где длина углеродной цепи среднецепочечного триглицерида составляет от C6 до C8 или от C6 до C12.
6. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1 или 5, где среднецепочечный триглицерид присутствует в количестве примерно от 5% до примерно 20 мас.%, примерно от 5% до примерно 15 мас.% или около 10 мас.% по отношению к общей массе композиции.
7. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где водная фаза присутствует в количестве от примерно 30% до примерно 80 мас.% или от примерно 55% до примерно 75 мас.% по отношению к общей массе композиции.
8. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где антиоксидант присутствует в количестве от примерно 0,001% до примерно 5 мас.%, от примерно 0,01% до 1 мас.%, примерно 0,05 мас.%, или примерно 0,1 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

9. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где агент для регулировки pH выбран из группы, состоящей из молочной кислоты, уксусной кислоты, maleиновой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, борной кислоты, сорбиновой кислоты, винной кислоты, эдетовой кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, серной кислоты и хлористо-водородной кислоты и их смесей.

10. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где агент для регулировки pH представляет собой буфер.

11. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.10, где буфер выбран из группы, состоящей из цитрата/лимонной кислоты, ацетата/уксусной кислоты, фосфата/фосфорной кислоты, пропионата/пропионовой кислоты, лактата/молочной кислоты, аммония/аммиака и эдетата/эдетовой кислоты.

12. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по пп.1 или 9-11, где агент для регулировки pH присутствует в количестве примерно от 0,01% до примерно 10 мас.% по отношению к общей массе композиции.

13. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, глюкуроновой кислоты, натрий гексаметафосфата, цинк гексаметафосфата, этилендиаминтетрауксусной кислоты, фосфонатов, их солей и их смесей.

14. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1 или 13, где хелатирующий агент присутствует в количестве примерно от 0,01% до примерно 1 мас.% по отношению к общей массе композиции.

15. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где консервант выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, имидазолидинилмочевины, диазолидинилмочевины, дихлорбензилового спирта, хлорксиленола, метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, феноксизанола, сорбиновой кислоты, бензойной кислоты, их солей и их смесей.

16. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1 или 15, где консервант присутствует в количестве примерно от 0,01% до примерно 2 мас.%, или в количестве 0,25 мас.% по отношению к общей массе композиции.

17. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где сорастворитель присутствует в количестве примерно от 5% до примерно 20 мас.% по отношению к общей массе композиции.

18. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1 или 17, где сорастворитель представляет собой смесь пропиленгликоля и простого моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

19. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1 или 18, где пропиленгликоль присутствует в количестве примерно 10 мас.% и простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля присутствует в количестве примерно 2 мас.% по отношению к общей массе композиции.

20. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по любому предшествующему пункту, где 3,5-дигидроксиз-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой единственный активный ингредиент в масляной фазе.

21. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по любому предшествующему пункту, дополнительно содержащая второй дерматологически приемлемый наполнитель, выбранный из группы, состоящей из вещества, способствующего проникновению, влагоудерживающего вещества, загущающего агента, гелеобразующего агента, повышающего вязкость агента, отдушки, красителя и их смесей.

22. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по любому предшествующему пункту, где pH композиции находится в пределах примерно от 2 до примерно 6, примерно от 4 до примерно 7, или примерно от 4,5 до примерно 6,5.

23. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по п.1, где композиция включает

3,5-дигидроксиз-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно от 0,5% до примерно 1,0 мас.% по отношению к общей массе композиции;

масляную фазу, содержащую среднецепочечный триглицерид с длиной углеродной цепи от 6 до 12 атомов углерода в количестве примерно 10 мас.% по отношению к общей массе композиции;

водную фазу в количестве примерно 65,18 мас.% или примерно 64,68 мас.% по отношению к общей массе композиции;

поверхностно-активное вещество, представляющее собой смесь примерно 7,20 мас.% по меньшей мере одного неионного эмульгированного воска NF, примерно 1,80 мас.% стеарата-2, примерно 1,10 мас.% стеарата-20 и 1,5 мас.% полисорбата 80 по отношению к общей массе композиции;

антиоксидант в количестве примерно 0,10 мас.% по отношению к общей массе композиции, где антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол;

агент для регулировки pH в количестве примерно 0,27 мас.% по отношению к общей массе компо-

зии, где агент для регулировки pH представляет собой буфер, состоящий из цитрата/лимонной кислоты;

хелатирующий агент в количестве примерно 0,10 мас.% по отношению к общей массе композиции, где хелатирующий агент представляет собой динатрий этилендиаминтетрауксусную кислоту;

консервант в количестве примерно 0,25 мас.% по отношению к общей массе композиции, где консервант представляет собой бензойную кислоту; и

соразтворитель представляет собой смесь примерно 10 мас.% пропиленгликоля и примерно 2 мас.% простого моноэтилового эфира диэтиленгликоля по отношению к общей массе композиции;

где 3,5-дигидрокси-4-изопропил-транс-стильбен или его фармацевтически приемлемая соль соллобилизован в масляной фазе и представляет собой единственный активный ингредиент в масляной фазе;

где масляная фаза содержит менее 1 мас.% вазелина и минерального масла, и

где средний размер капель масляной фазы составляет примерно от 0,1 до примерно 35 мкм.

24. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по любому из пп.1 или 3-23, где поверхностно-активное вещество представляет собой смесь по меньшей мере одного неионного эмульгированного воска NF и поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, состоящей из простых эфиров этоксилированных жирных спиртов, сорбитанового производного и их смесей.

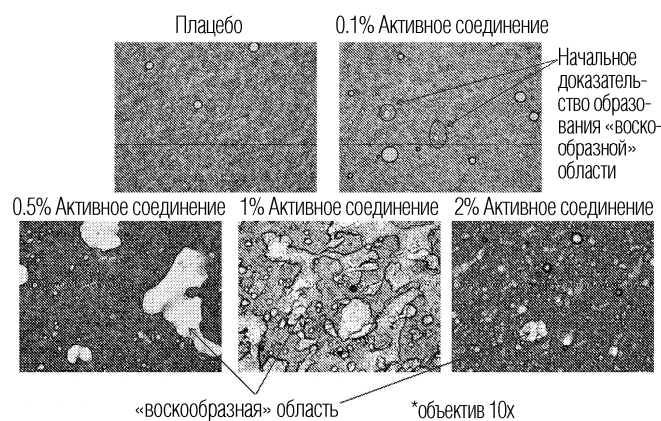
25. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по пп.1 или 4-23, где поверхностно-активное вещество представляет собой смесь по меньшей мере одного неионного эмульгированного воска NF и поверхностно-активного вещества, выбранного из группы, состоящей из стеарета-2, стеарета-20, полисорбата 80 и их смесей.

26. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по любому предшествующему пункту, где по меньшей мере один неионный эмульгированный воск NF представляет собой смесь цетеарилового спирта и полисорбата.

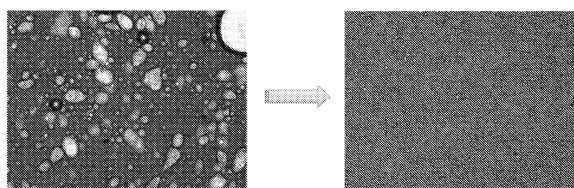
27. Фармацевтическая композиция эмульсии масло-в-воде для местного применения по любому из предыдущих пунктов, где средний размер капель масляной фазы составляет от примерно 0,1 мкм до меньше чем примерно 15 мкм, от примерно 0,1 мкм до меньше чем примерно 5 мкм, от примерно 0,1 мкм до меньше чем примерно 0,75 мкм или примерно 0,5 мкм.

28. Способ лечения дерматологического состояния или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает введение указанному пациенту фармацевтической композиции эмульсии масло-в-воде для местного применения по любому из предшествующих пунктов.

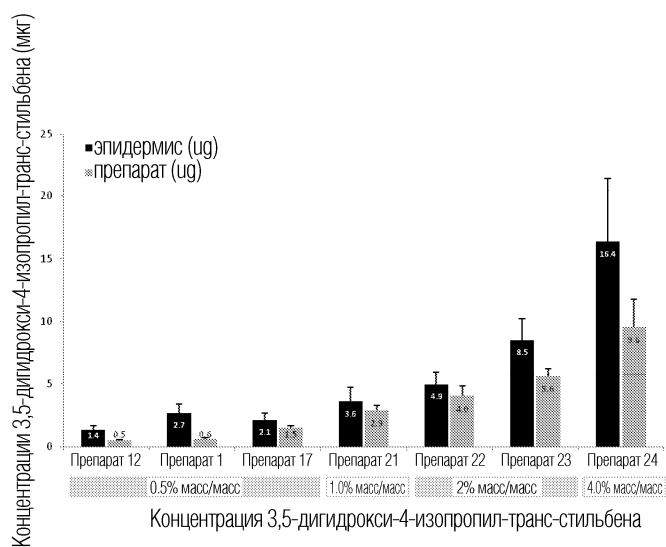
29. Способ по п.28, в котором дерматологическое состояние или расстройство выбрано из группы, состоящей из псориаза, псориазического артрита, эксфолиативного дерматита, розового лишая, красного плоского лишая, лишая блестящего или порокератоза, пемфигуса, буллезного пемфигоида, приобретенного буллезного эпидермолиза, пустулезного высыпания на ладонях или подошвах стопы, расстройства волос, ногтей, розовых угрей, периорального дерматита или фолликулярных синдромов, плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы, кератоакантомы, доброкачественных эпителиальных опухолей, карциномы Меркеля, пигментарных расстройств, альбинизма, гипомеланоза, гипергипомеланоза, меланоцитарного невуса, меланомы, стойкой возвышающейся эритемы, ацидофильного гранулоцита, эозинофильной гранулемы лица, гангренозной приодермии, атрофического папулезно-чешуйчатого дерматита, фиброзного повреждения дермиса и мягких тканей, саркомы Капоши, панникулита, липодистрофии, ангиобластов, реакции трансплантат против хозяина, аллергического контактного дерматита, аутоенсибилизационного дерматита, атопического дерматита, себорейного дерматита, термического повреждения, радиационного дерматита, кожных наростов, мозолей, острого и хронического ультрафиолетового облучения, фотосенсибилизации, проказы, болезни Лайма, онихомикоза, каменного лишая, краснухи, коревой сыпи, герпетической лихорадки, EBV (вируса Эпштейна-Барра), HPV (папилломавируса человека) и бородавок.



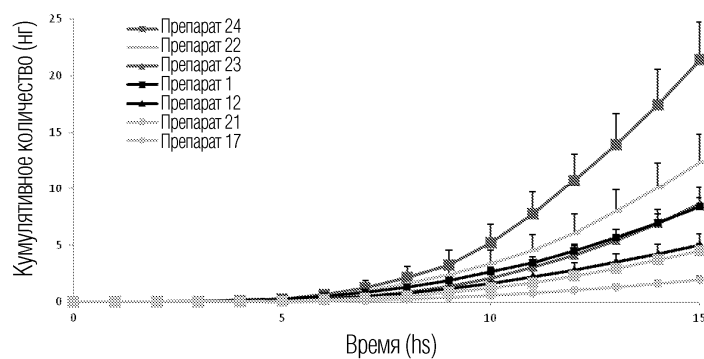
Фиг. 1



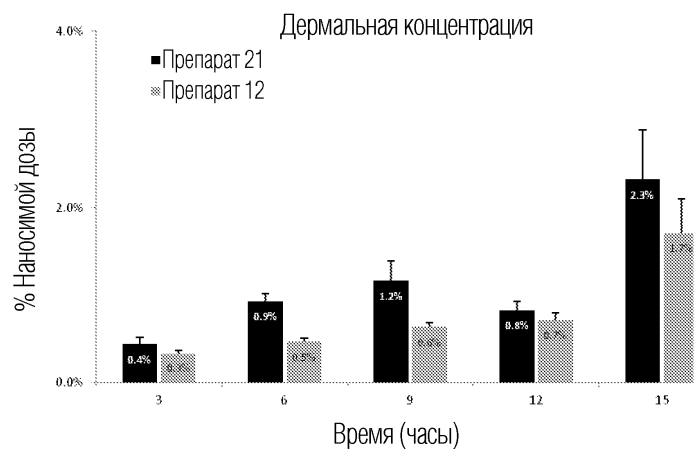
Фиг. 2



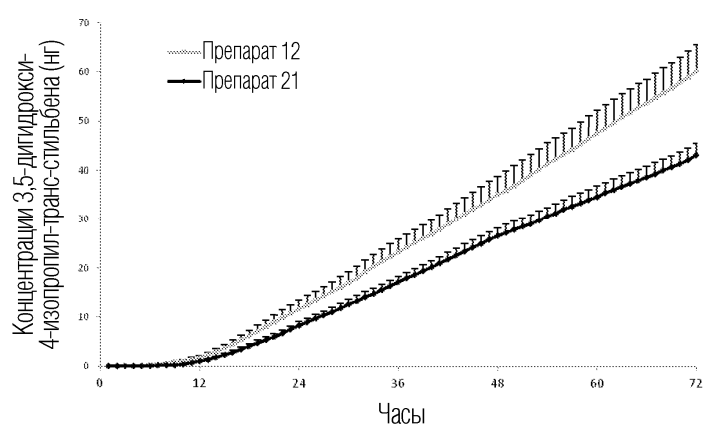
Фиг. 3



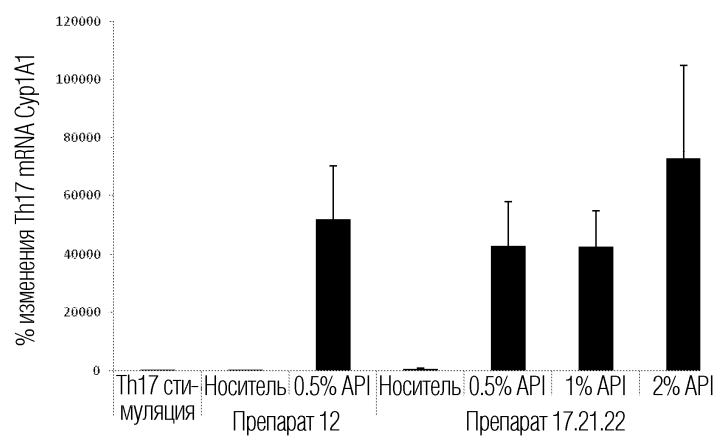
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

