

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038882

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.02

(21) Номер заявки
201800535

(22) Дата подачи заявки
2016.09.30

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АПРЕМИЛАСТА

(31) 201641011015

(32) 2016.03.30

(33) IN

(43) 2019.02.28

(86) PCT/IN2016/000237

(87) WO 2017/168433 2017.10.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САРУДБХАВА ФОРМУЛАТИОНС
ПРИВАТ ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Венката Ноокаражу Среедхарала (IN)

(74) Представитель:
Зуйков С.А. (RU)

(56) WO-A2-2012121988

US-A1-2007155791

US-A-3711602

MIRIAM WITTMANN ET AL:

"Phosphodiesterase 4 Inhibition in the Treatment of Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Other Chronic Inflammatory Diseases", DERMATOLOGY AND THERAPY, vol. 3, no. 1, 27 April 2013 (2013-04-27), pages 1-15, XP055222726, ISSN: 2193-8210, DOI: 10.1007/s13555-013-0023-0 the whole document

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям на основе апремиласта для местного применения для облегчения или замедления симптомов псориаза или псориатического артрита при назначении пациенту, у которого проявились клинические заболевания. Кроме того, изобретение относится к применению апремиласта для изготовления композиции для местного применения в форме геля, крема, мази, аэрозоля, раствора, лосьона и пасты для лечения псориаза или псориатического артрита.

B1

038882

038882

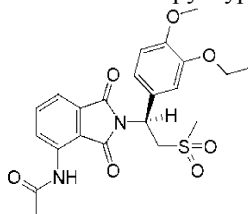
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям местного применения, предназначенным для лечения псориаза и/или псориатического артрита.

Предшествующий уровень техники

Апремиласт представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4). Химическая формула Апремиласта имеет вид N-[2-[(1S)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-2,3-дигидро-1,3-диоксо-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид, а его химическая структура показана ниже:



Апремиласт

В настоящее время Апремиласт доступен только в виде состава для перорального применения, выпущенного на рынок компанией Celgene Corp. под коммерческим наименованием OTEZLA®. Таблетки OTEZLA® для перорального приема поставляются с дозировкой 10, 20 и 30 мг. Таблетки OTEZLA® показаны (1) для лечения пациентов с активными псориатическими артритами и (2) для лечения пациентов с псориазом умеренной/тяжелой степени, которые являются кандидатами на фототерапию или системную терапию.

Псориаз представляет собой хроническое, неконтагиозное расстройство кожи, которое проявляется в многочисленных различных формах и может затронуть любую часть тела. Наиболее распространенным типом псориаза является бляшечный псориаз, встречающийся у 80% людей, страдающих этой болезнью. Бляшечный псориаз проявляется в виде красных пятен и поражений, которые покрываются нарастающими клетками кожи, называемыми чешуйками, и чаще всего наблюдаются на локтях, коленях, волосистой части головы и спине. В зависимости от процента пораженной поверхности тела и тяжести заболевания псориаз классифицируется как легкий, умеренный или тяжелый.

Согласно данным Национального института здравоохранения псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи человека, поразившим более 3% населения Соединенных Штатов, или более 5 миллионов взрослых, из которых более 1,5 миллиона страдают этим заболеванием в умеренной или тяжелой форме. Хотя псориаз и не смертелен, он отрицательно влияет на качество жизни в той же степени, что и болезни сердца или артрит (Rapp и др., 1999). Кроме того, у 10-30% пациентов с псориазом развивается такая форма артрита как псориатический артрит, который повреждает кость и соединительную ткань вокруг суставов. Кроме того, медиаторы воспаления, связанные с псориазом, могут увеличить риск ожирения, диабета, тромбоза и атеросклероза (Davidovici и др., 2010).

Несмотря на наличие апремиласта как средства для эффективной пероральной терапии псориаза, композиция в виде таблеток для перорального применения хуже подходит для пациентов, которые испытывают затруднения с глотанием или для тех, у кого побочные эффекты в желудочно-кишечном тракте не устраняются даже после предлагаемого титрования дозы для приема внутрь. Таким образом, существует потребность в эффективной фармацевтической композиции апремиласта, подходящей для местного применения, которая позволит преодолеть проблемы, присущие композициям для перорального применения.

Задача изобретения

Таким образом, задачей настоящего изобретения является создание безопасной и эффективной фармацевтической композиции, содержащей апремиласт и подходящей для местного применения.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции для местного применения, содержащей апремиласт и эффективной при лечении псориаза.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание простого способа приготовления фармацевтической композиции для местного применения, содержащей апремиласт.

Сущность изобретения

Изобретатели разработали новую композицию, предназначенную для местного применения, включающую апремиласт в качестве активного ингредиента, и неожиданно обнаружили, что композиция эффективно лечит псориаз без каких-либо побочных эффектов, связанных с пероральным введением, как описано в предшествующем уровне техники. Таким образом, описанный в настоящем изобретении способ обеспечивает средство для лечения псориаза, которое является приемлемым с косметической точки зрения, эффективным и простым в применении.

Таким образом, в одном объекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию апремиласта, пригодную для местного применения, имеющую требуемую фармакологическую активность и меньшее количество побочных эффектов.

Другой объект настоящего изобретения относится к композиции для местного применения, содер-

жащей терапевтически эффективное количество апремиласта и приемлемый с точки зрения фармацевтики носитель для местного применения.

Еще один объект настоящего изобретения относится к способам лечения псориаза путем местного нанесения на пораженную область кожи субъекта лекарственной формы для местного применения, содержащей апремиласт; и продолжению лечения до тех пор, пока симптомы псориаза не исчезнут.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - контрольные мыши со сбритой шерстью.

Фиг. 2 - контроль при помощи имиквимода.

Фиг. 3 - мыши, обработанные тестовым составом.

Фиг. 4 - диаграмма, представляющая степень проявления симптомов псориаза, вызванного применением имиквимода.

Фиг. 5 - диаграмма, представляющая степень уменьшения симптомов псориаза после применения тестового состава 5 мг.

Фиг. 6 - диаграмма, представляющая степень уменьшения симптомов псориаза после применения тестового состава 50 мг.

Фиг. 7 - диаграмма, представляющая степень уменьшения симптомов псориаза после применения тестового состава 100 мг.

Фиг. 8 - диаграмма, представляющая степень уменьшения симптомов псориаза после перорального приема суспензии.

Подробное описание изобретения

Неожиданно было обнаружено, что фармацевтические композиции апремиласта в форме состава для местного применения обеспечивают желаемые фармакологические действия и имеют меньшее количество побочных эффектов.

Соответственно, настоящее изобретение относится к композициям для местного применения, содержащим апреиласт в качестве основного активного вещества, и способам его применения для лечения псориаза. В частности, раскрываемая композиция для местного применения может представлять собой крем, лосьон, аэрозоль, масло, мазь, пасту, повязку, раствор, гель или другие типы композиций, которые допускают местное применение.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции для местного применения, предназначенной для лечения псориаза и содержащей терапевтически эффективное количество апреиласта, и приемлемый с точки зрения фармацевтики носитель для местного применения.

"Терапевтически эффективное количество" представляет собой количество, необходимое для временного ослабления по меньшей мере одного симптома псориаза. Например, терапевтически эффективное количество является достаточным для лечения (например, облегчения или уменьшения) по меньшей мере одного из следующих проявлений: зуд/расчесы, покраснения, воспаления, растрескивание, образование чешуек, кровотечение и т.д. Предпочтительное терапевтически эффективное количество апреиласта составляет от 0,5 до 15% от массы композиции, а наиболее предпочтительное количество находится в пределах от 2 до 10%.

Термин "приемлемый с точки зрения фармацевтики" означает одобренный регуляторным органом Федерального правительства или правительства штата, или внесенный в перечень Фармакопеи США или другую общепризнанную фармакопею для применения на животных и, в частности, на людях.

Термин "носитель" относится к разбавителю, адъюванту, эксципиенту, усилителю проникновения или наполнителю лекарственной формы, с которым вводится активный ингредиент. Фармацевтическими носителями могут быть жидкости, такие как вода и масла, в том числе на основе нефти, а также животного, растительного или синтетического происхождения. Предпочтительно, чтобы фармацевтически приемлемый носитель содержал эксципиенты, обычно используемые в композициях для местного применения (вода, лосьоны на масляной основе, аэрозоли, мази, гели и т.д.).

В качестве неограничивающего примера: фармацевтически приемлемый носитель может содержать воду, глицерин, вазелин, стеариновую кислоту, стеарат гликоля, диметикон, изопропилизостеарат, крахмал тапиоки, цетиловый спирт, глицерилстеарат, алюмосиликат магния, карбомер, этиленбрасилат, триэтаноламин, двунатриевую соль ЭДТК, феноксиэтанол, метилпарабен, пропилпарабен, этанол, биополимеры (например, гиалуронат натрия), липосомы, носители в виде нано- и микрочастиц и/или диоксид титана. Более предпочтительный фармацевтически приемлемый носитель содержит диметилсульфоксид (ДМСО), глицерин, пропиленгликоль, вазелиновую воду и один или несколько фармацевтически приемлемых усилителей проникновения (стимулятор и/или ускорители абсорбции).

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция выполнена в форме геля, или крема, или мази, или раствора, или аэрозоля для местного применения, содержащих апреиласт и диметилсульфоксид (ДМСО) в соотношении от 1:100 до 100:1, предпочтительно от 1:10 до 10:1, наиболее предпочтительно 1:1.

Как правило, композиции для местного применения данного изобретения содержат интенсификаторы проникновения в кожу, фармацевтические поверхностно-активные вещества и усилители растворимости, компоненты масляной фазы, компоненты водной фазы, эмульгаторы, увлажнители, антиоксидан-

ты, витамины, смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы и другие ингредиенты.

Интенсификаторы проникновения в кожу обратимо снижают барьер резистентности кожи, что позволяет увеличить количество абсорбируемого апремиласта. Предпочтительно, интенсификаторы проникновения в кожу включают, не ограничиваясь только перечисленным, сульфоксиды (например, ДМСО), азоны (например, лаурокапрам), пирролидоны (например, 2-пирролидон), спирты и алканолы (например, этанол, деканол и т.д.), олеиновую кислоту (и ее производные), гликоли (например, пропиленгликоль), диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMAC), жирные спирты (например, лауриловый спирт), сложные эфиры жирных кислот, жирные кислоты, эфиры жирных спиртов (например, ЕО-2-олеиловый эфир), терпены и биологические вещества (например, лецитин).

Фармацевтические поверхностно-активные вещества и усилители растворимости включают, не ограничиваясь только перечисленным, лауриловый спирт, полиоксиэтиленовый эфир, моностеарат полиоксиэтиленглицерина, сложный эфир стеариновой кислоты в соединении с кислородом и полиуглеводородами, сложный эфир полиэтиленгликоля и сукцината витамина Е, сложные эфиры сорбитана, полиоксиэтиленовое касторовое масло, полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло, полоксамер, органические сложные эфиры (например, этиленацетат) и поли хилл динитрат 80 (т.е. Tween 80 или его смеси). В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические поверхностно-активные вещества или усилители растворимости включают ДМСО, поливинилпирролидоны, кислородно-углеводородный сложный поли (40) эфир стеариновой кислоты, полиоксиэтиленовый эфир (23) лаурилового спирта, полиэтиленгликолевый эфир сукцината витамина Е, этиленацетат и касторовое масло, гидрированное полиоксиэтиленом (40) (и его смеси, то есть полиокси (40) стеарат). Тем не менее, в более предпочтительном варианте осуществления фармацевтические поверхностно-активные вещества или усилители растворимости включают лаурилсульфат натрия и сложные эфиры сорбитана.

Подходящая маслянистая фаза может включать, не ограничиваясь только перечисленным, глицерилмоноацетат, глицерилдиацетат, глицерилтриацетат, стеариновую кислоту, соевое масло, кукурузное масло, арахисовое масло, пальмитиновую кислоту, пальмовое масло, подсолнечное масло, оливковое масло, кокосовое масло, кунжутное масло, масло хлопчатника, рапсовое масло, олеиновую кислоту, среднецепочечные триглицериды, триглицерид с одним деканом, животные жиры (например, ланолин), минеральные масла, парафин, пчелиный воск, вазелин, углеводороды, вазелин и их смеси.

Компоненты водной фазы включают, не ограничиваясь только перечисленным, деионизированную воду, глицериновый желатин, производные целлюлозы (например, микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH 101)) и полиэтиленгликоль (от ПЭГ 300 до ПЭГ 6000) и их смеси.

Эмульгаторы включают, не ограничиваясь только перечисленным, олеиловый спирт, полиоксиэтиленовый олеиловый эфир, стеарат ПЭГ-40, цетеарет-12, цетеарет-20, цетеарет-30, глицерилстеарат, стеарат ПЭГ-100, метилмиристат, изопропилмиристат, Arlacel 165, глицерилстеарат, стеарат ПЭГ-100, стеарет-2 и стеарет-20, диметиконсополиол, Полисорбат 20 (Tween 20), воск цетиловых эфиров, Полисорбат 40 (Tween 40), Полисорбат 60 (Tween 60), Полисорбат 80 (Tween 80), лаурамид ДЭА, кокамид ДЭА и кокамид МЭА, фосфолипид РТС, альгинат, каррагенан, Glucate DO, метилцеллюлоза, поливиниловый спирт, Carbopol и Carbomer. Предпочтительно выбирать эмульгаторы из группы, состоящей из цетостеарилового спирта, стеариновой кислоты, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, триэтаноламина и алюмосиликата магния.

Увлажнители включают, не ограничиваясь только перечисленным, глицерин, пропиленгликоль и сорбитол.

Антиоксиданты включают, не ограничиваясь только перечисленным, водорастворимые антиоксиданты, липид-растворимые антиоксиданты, витамин С, пальмитат витамина С, пропилгаллат, витамин Е (токоферол), трет-бутиловый эфир гидроксибензоата фенхеля, 2,6-ди-трет-бутил-п-крезол, бутилоксанизол (ВНА), бутилгидрокситолуол (ВНТ) или смеси одного или нескольких антиоксидантов.

Смазывающие вещества включают, не ограничиваясь только перечисленным, мочевины, стеарат магния, лаурилсульфат натрия, полиэтиленгликоль и порошок силикагеля.

Консерванты включают, не ограничиваясь только перечисленным, хлор-м-крезол, лимонную кислоту, динарийэдетат, этоксилированный спирт, глицерин, 1,2,6-гексантриол, метилпарабен, парабены, калий, сорбат, пропилгаллат, пропиленгликоль, пропилпарабен, бисульфат натрия, цитрат натрия, бутилпарабен, метабисульфит натрия, хлоркрезол, сорбиновую кислоту, дубильную кислоту, стеарат цинка, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, бензойную кислоту, салициловую кислоту, пропилпарабен, дихлорбензиловый спирт, формальдегид, альфа-токоферол, аскорбат натрия, аскорбиновую кислоту, фенол аскорбилпальмитата, м-крезол, бисфенол, цетримид, хлорид бензалкония, сорбиновую кислоту, феноксиэтанол и бензоилпероксид. Предпочтительно выбирать консерванты из группы, состоящей из гидроксилэтилбензола, гидроксиметилбензола, феноксиэтанола, хлоркрезола, пропилпарабена и метилпарабена.

В варианте осуществления данного изобретения, композиция для местного применения по настоящему изобретению имеет эксципиенты, которые помогают регулировать pH композиции. Фармацевтические композиции для местного применения по данному изобретению имеют показатель pH, находящийся в физиологическом диапазоне от 1 до 8, предпочтительно от 2 до 7, более предпочтительно от 3 до 6.

Подходящие вещества для регулирования pH включают много фармацевтически приемлемых кислот, оснований и буферов. Подходящие кислоты могут включать одно или несколько из следующих веществ: соляная кислота, фосфорная кислота и молочная кислота. Подходящие основания могут включать одно или несколько из следующих веществ: диэтаноламин, триэтаноламин и гидроксид натрия. Подходящие буферы могут включать фосфаты, такие как одноосновный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия, лактаты и цитраты.

Подходящие стабилизаторы включают, не ограничиваясь только перечисленным, хелатирующие вещества и стеариловые спирты.

По настоящему изобретению композиции могут дополнительно содержать эксципиенты, обеспечивающие улучшение ощущений при контакте с кожей и уменьшение ее раздражения. Композиции могут дополнительно содержать дополнительные эксципиенты, которые улучшают эстетические свойства композиции, такие как красители и ароматизаторы.

Другой объект данного изобретения относится к способам лечения псориаза при помощи местного нанесения на пораженный эпидермальный участок субъекта лекарственных форм для местного применения, содержащих апремиласт; и продолжению применения до тех пор, пока симптомы псориаза не исчезнут.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, данное изобретение относится к способу лечения псориаза, содержащему этапы местного применения композиции, содержащей апремиласт с фармацевтически приемлемым носителем, на пораженный эпидермальный участок субъекта, страдающего от заболевания псориазом. Используемый здесь термин "пораженный эпидермальный участок" относится к тем участкам кожи, которые имеют распространенные проявления псориаза, включая воспаление, эритему, гиперпролиферацию, растрескивание, образование чешуек и кровотечение.

Кроме того, данный способ относится к лечению типа псориаза, выбранного из группы, состоящей из бляшечного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, пустулезного псориаза и эритродермического псориаза. Наиболее предпочтительно относить данный способ к лечению бляшечного псориаза. Дополнительно, субъектом, страдающим от псориаза, может являться животное, предпочтительно млекопитающее (например, свинья, корова, лошадь, собака, кошка и т.д.), а наиболее предпочтительным субъектом является человек.

В исследованиях, проведенных до сих пор (см. пример 8), побочных эффектов не наблюдалось. Таким образом, описанные здесь способы представляют собой очень востребованную терапию первой или второй линии для лечения псориаза. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления данный способ касается лечения псориаза в легкой, умеренной или тяжелой форме и, более предпочтительно, направлен на лечение псориаза в умеренной или тяжелой форме.

Композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены при помощи любого из способов или технологий, известных в данной области. Изобретатель разработал различные способы приготовления состава и разновидности эксципиентов масляной и водной фазы, поверхностно-активных веществ, усилителей растворимости и эмульгаторов для получения стабильных, однородных композиций, приемлемых с косметической точки зрения.

Принципы, предпочтительные варианты осуществления и режимы действия настоящего изобретения были описаны в приведенных технических условиях. Однако изобретение, на защиту которого направлен настоящий документ, не следует истолковывать как ограниченное конкретными раскрытыми формами, поскольку их следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничительные. Специалистами в данной области техники могут быть созданы варианты и изменения без отступления от сущности изобретения. Приведенные далее примеры иллюстрируют данное изобретение, но их не следует истолковывать, как ограничивающие каким-либо образом объем изобретения. В частности, условия приготовления являются всего лишь типовыми, и легко могут быть изменены специалистом обычной квалификации в данной области техники.

Примеры

Пример 1. Композиция апремиласта для местного применения.

Компонент	% соотн. по весу
Апремиласт	5
ДМСО	20
ПЭГ 400	25
Пропиленгликоль	12,5
Carbopol® 941	1,5
Вещества, регулирующие pH	QS pH от 5 до 6
Глицерин	QSAD 100

Процесс изготовления.

а) Приблизительно 100% ДМСО дозировать в емкость из нержавеющей стали; затем добавить про-

пиленгликоль и полиэтиленгликоль 400, смесь перемешать при помощи пропеллерной мешалки.

b) Продолжая перемешивание, добавить в этап a) Ap01 и перемешать до полного растворения.

c) Продолжая перемешивание, медленно добавить в этап b) Carbopol® 941 и тщательно перемешать при комнатной температуре до образования однородной дисперсии, не содержащей комков и сгустков.

d) Продолжая перемешивание, медленно добавить в этап c) 80% глицерина и перемешивать содержимое емкости при комнатной температуре до образования однородной дисперсии.

e) Продолжая перемешивание, добавить в смесь вещество для регулирования pH в количестве, достаточном для достижения показателя pH от 5,0 до 6,0.

f) Добавить оставшийся глицерин и перемешать смесь до образования однородной дисперсии.

g) Готовую дисперсию перелить в емкость для хранения и фасовки.

Пример 2. Композиция апремипласта для местного применения.

Компонент	% соотн. по весу
Апремипласт	0,5
ДМСО	30
ПЭГ 400	5
Пропиленгликоль	13,3
Carbopol® 941	1,2
Вещества, регулирующие pH	QS pH от 5 до 6
Глицерин	QSAD 100

Процесс изготовления.

a) Приблизительно 100% ДМСО дозируется в емкость из нержавеющей стали; затем добавляются пропиленгликоль и полиэтиленгликоль 400, смесь перемешивается при помощи пропеллерной мешалки.

b) Продолжая перемешивание, добавить в этап a) Ap01 и перемешать до полного растворения.

c) Продолжая перемешивание, медленно добавить в этап b) Carbopol® 941 и тщательно перемешать при комнатной температуре до образования однородной дисперсии, не содержащей комков и сгустков.

d) Продолжая перемешивание, медленно добавить в этап c) 80% глицерина и перемешивать содержимое емкости при комнатной температуре до образования однородной дисперсии.

e) Продолжая перемешивание, добавить в смесь вещество для регулирования pH в количестве, достаточном для достижения показателя pH от 5,0 до 6,0.

f) Добавить оставшийся глицерин и перемешать смесь до образования однородной дисперсии.

g) Готовую дисперсию перелить в емкость для хранения и фасовки.

Пример 3. Композиция апремипласта для местного применения.

Компонент	% соотн. по весу
Апремипласт	0,5
Парафин белый мягкий	90
Парафин жидкий	7
Сорбитансесквиолеат	0,5
Ментол	1
ДМСО	1

Процесс изготовления.

a) Парафин белый мягкий и сорбитансесквиолеат добавить в емкость для плавления и расплавить содержимое при температуре 75°C.

b) Смесь этапа (a) перенести в смеситель Весомix, перемешать при частоте вращения 10 об/мин и охладить до температуры 50°C.

c) Ap01 растворить в ДМСО, воспользовавшись отдельной емкостью. Этот раствор диспергировать с жидким парафином при температуре 60°C, поддерживаемой при помощи водяной бани, а затем привести смесь в однородное состояние, воспользовавшись гомогенизатором.

d) При непрерывном перемешивании добавить этап c) в этап b), и тщательно перемешать их при комнатной температуре до образования однородной дисперсии.

e) Полученную дисперсию гомогенизировать при разрежении в 0,4-0,6 бар и частоте вращения 10 об/мин.

f) Готовую дисперсию перелить в емкость для хранения и фасовки.

Пример 4. Композиция апремипласта для местного применения.

Компонент	% соотн. по весу
Апремиласт	0,5
Спирт олеиловый	10
Парафин белый мягкий	84,7
Парафин твердый	0,3
Воск микрокристаллический	3,5
ДМСО	1

Процесс изготовления.

- Парафин белый мягкий и микрокристаллический воск добавить в емкость для плавления и расплавить содержимое нагреванием до 70°C.
- Смесь перенести в смеситель Весомix, поддерживая температуру 40-45°C.
- При непрерывном перемешивании добавить олеиловый спирт в основу, подготовленную на этапе а) и поддерживать температуру 40-45°C.
- Ар01 растворить в ДМСО и добавить эту смесь в расплав, полученный на этапе б), а затем гомогенизировать все это в течение 5 мин.
- Продукт, полученный на этапе (д) охладить до температуры 30°C и перелить в емкость для хранения и фасовки.

Пример 5. Композиция апремипласта для местного применения.

Компонент	% соотн. по весу
Апремиласт	0,5
Метилпарабен	0,025
Пропилпарабен	0,015
Лаурилсульфат натрия	1
ДМСО	1
Пропиленгликоль	12
Спирт стеариловый	25
Вазелин белый	25
Вода	36

Процесс изготовления.

- Стеариловый спирт и белый вазелин добавить в емкость для плавления, установленную на паровой бане, и нагреть до температуры около 75°C.
- Ар01 растворить в ДМСО; прочие ингредиенты растворить в дистиллированной воде; нагреть их до температуры около 75°C.
- Смешать вместе все ингредиенты и перемешивать до тех пор, пока смесь не застынет.
- Полученную смесь перенести в емкость для хранения и фасовки.

Пример 6. Композиция апремипласта для местного применения.

Компонент	% соотн. по весу
Апремиласт	0,5
Воск белый	12
Воск цетиловых эфиров	12
Масло минеральное	40
ДМСО	15
Борат натрия	0,5
Вода	20

Процесс изготовления.

- Белый воск и воск цетиловых эфиров добавить в емкость для плавления и расплавить компоненты нагреванием до 70°C.
- Минеральное масло добавить в смесь, полученную на этапе а), и перемешивать далее, пока не будет получена однородная смесь.
- Ар01 растворить в ДМСО и добавить в смесь, полученную на этапе б).
- Воду и борат натрия добавить в смесь, полученную на этапе с).
- При непрерывном перемешивании водную фазу медленно добавить в масляную фазу.
- Полученную смесь перенести в емкость для хранения и фасовки.

Пример 7. Композиция апремипласта для местного применения.

Компонент	% соотн. по весу
Апремиласт	0,5
Пропиленгликоль	48,025
Глицерилмоностеарат	5
Спирт цетостеариловый	4
Воск белый	0,6
Хлорокрезол	0,075
Вода	40
ДМСО	1

Процесс изготовления.

а) Белый воск, цетостеариловый спирт и глицерилмоностеарат добавить в емкость для плавления и нагреть до 75°C, непрерывно перемешивая. Добавить ДМСО и размешать до получения однородной смеси.

б) Добавить Ар01 в смесь, полученную на этапе а), поддерживая температуру 75°C.

с) Воду и пропиленгликоль добавить в емкость для плавления и нагреть ее содержимое до 61-65°C.

д) Хлорокрезол добавить в водную фазу и перемешивать до получения однородной смеси.

е) Водную фазу медленно добавить в масляную фазу, непрерывно перемешивая смесь.

ф) Полученную смесь перенести в емкость для хранения и фасовки.

Пример 8. Композиция апремипласта для местного применения.

Компонент	% соотн. по весу
Апремиласт	2,00
Диметилсульфоксид	30,00
Carbopol 974 P	1,20
Глицерин	66,70
Метилпарабен	0,10

Процесс изготовления.

а) Приблизительно 100% ДМСО дозировать в емкость из нержавеющей стали; затем добавить Ар01 и метилпарабен, перемешать их до растворения.

б) Продолжая перемешивание, медленно добавить Carbopol 974 P к смеси, полученной на этапе а), и энергично перемешивать при комнатной температуре до образования однородной дисперсии, не содержащей комков и сгустков.

с) Продолжая перемешивание, медленно добавить 80% глицерина к смеси, полученной на этапе б), перемешивать содержимое емкости при комнатной температуре до образования однородной дисперсии.

д) Продолжая перемешивание, добавить в смесь вещество для регулирования pH в количестве, достаточном для достижения показателя pH от 5,0 до 6,0.

е) Добавить оставшийся глицерин и перемешать смесь до образования однородной дисперсии.

ф) Готовую дисперсию перелить в емкость для хранения и фасовки.

Пример 9. Композиция апремипласта для местного применения.

Компонент	% соотн. по весу
Апремиласт	2,00
Диметилсульфоксид	15,00
Carbopol 974 P	1,20
Глицерин	79,70
Этанол	2,00
Метилпарабен	0,10

Процесс изготовления.

а) Приблизительно 100% ДМСО дозировать в емкость из нержавеющей стали; затем добавить этанол и метилпарабен, смесь перемешать при помощи пропеллерной мешалки.

б) Продолжая перемешивание, добавить в этап а) Ар01 и перемешать до растворения.

с) Продолжая перемешивание, медленно добавить в этап б) Carbopol 974 P и энергично перемешать при комнатной температуре до образования однородной дисперсии, не содержащей комков и сгустков.

д) Продолжая перемешивание, медленно добавить в этап с) 80% глицерина и перемешивать содержимое емкости при комнатной температуре до образования однородной дисперсии.

е) Продолжая перемешивание, добавить в смесь вещество для регулирования pH в количестве, достаточном для достижения показателя pH от 5,0 до 6,0.

ф) Добавить оставшийся глицерин и перемешать смесь до образования однородной дисперсии.

г) Готовую дисперсию перелить в емкость для хранения и фасовки.

Пример 10. Доклинические исследования с использованием тестовых составов.

Животное.

В качестве экспериментального животного были использованы мыши (популяция BALB/c), приобретенные у компании Mahaveer enterprises, а все эксперименты были одобрены ведомственным комитетом по этике.

Протокол.

а) Мыши в возрасте от 8 до 11 недель в течение 5 или 6 последовательных дней получали на бритую спинку дневную местную дозу в 62,5 мг 5% крема IMQ (5%) (Aldara), имеющегося в коммерческом доступе; в пересчете на активное вещество дневная доза составила 3,125 мг. Эта доза была определена эмпирическим способом, как вызывающая оптимальное и воспроизводимое воспаление кожи у мышей.

б) Образование чешуек и степень тяжести поражения наблюдались каждый день.

с) Для оценки степени тяжести воспаления кожи на спинке была разработана система объективной оценки, основанная на клиническом Индексе площади и тяжести псориаза (PASI), за исключением того, что для модели с использованием мыши в общем балле не учитывается площадь пораженной области кожи. Эритему, образование чешуек и утолщение оценивали независимо по шкале от 0 до 5 баллов:

0 - отсутствует;

1 - легкая степень;

2 - умеренная степень;

3 - выраженная степень;

4 - очень выраженная степень;

5 - тяжелая степень.

д) Уровень эритемы оценивался с использованием оценочной таблицы для пятен покраснения. Совокупный показатель (эритема плюс образование чешуек плюс утолщение) служил мерой тяжести воспаления (по шкале 0-5 баллов).

е) Животные по разработанной экспериментальной модели были разделены на разные группы, каждая из которых содержала трех животных.

ф) Затем были применены различные приготовленные составы (тесты с различной концентрацией Апремиласта: 5, 50 и 100 мг), которые наносились в течение 5 последовательных дней.

Наблюдения.

а) Через 2 или 3 дня после начала применения IMQ на коже спинки мыши начали проявляться признаки эритемы, образования чешуек и утолщения. Типичный пример показан на фиг. 1.

б) Независимые оценки в репрезентативном эксперименте показаны на фиг. 2, где со второго-третьего дня наблюдалось видимое воспаление, которое непрерывно усиливалось по степени тяжести до конца эксперимента.

с) У мышей, которые обривались и ежедневно обрабатывались контрольным кремом, отсутствовали какие-либо признаки воспаления.

д) Оценки состояния отдельных мышей в каждой группе были сопоставимо очень близкими на большом количестве независимых экспериментов, результатом чего стала минимальная гибель животных, показанных на фиг. 2.

е) Тестовые составы продемонстрировали активность воздействия на псориаз в сравнении с суспензией для перорального применения (изображено на фиг. 4, 5, 6, 7 и 8).

Вывод.

а) Все тестовые составы показали хорошие результаты.

б) Составы с концентрацией 100 и 50 мг продемонстрировали лучшие результаты в устранении воспаления псориазического типа, вызванного использованием имиквимода (крем IMQ).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для местного применения для облегчения или замедления симптомов псориаза или псориазического артрита при назначении пациенту, у которого проявились клинические заболевания, содержащая:

а) 0,5-5 мас.% апремиласта;

б) фармацевтически приемлемый носитель;

с) рН композиции находится в пределах рН от 3 до 8.

2. Применение фармацевтической композиции на основе апремиласта для местного применения, содержащей 0,5-5 мас.% апремиласта или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель для лечения псориаза или псориазического артрита.

3. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1, представляющая собой гель, крем, мазь, аэрозоль, раствор, лосьон и пасту.

4. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1, содержащая апремилласт и носи-

тель, выбранный из диметилсульфоксида (ДМСО), глицерина, пропиленгликоля, вазелина, воды или их смеси.

5. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1, дополнительно содержащая поверхностно-активные вещества, выбранные из Полисорбата 20, Полисорбата 40, Полисорбата 60, Полисорбата 80, сорбитанлаурата, сорбитанолеата, сорбитанстеарата, полиоксиэтиленстеарата, лаурилсульфата натрия, себтеарилового спирта, простых эфиров полиалкиленгликоля или их смеси.

6. Способ лечения псориаза или псориатического артрита, включающий введение пациенту эффективного количества композиции для местного применения по п.1.

7. Применение апремиласта для изготовления композиции для местного применения по п.1 в форме геля, крема, мази, аэрозоля, раствора, лосьона и пасты для лечения псориаза или псориатического артрита.



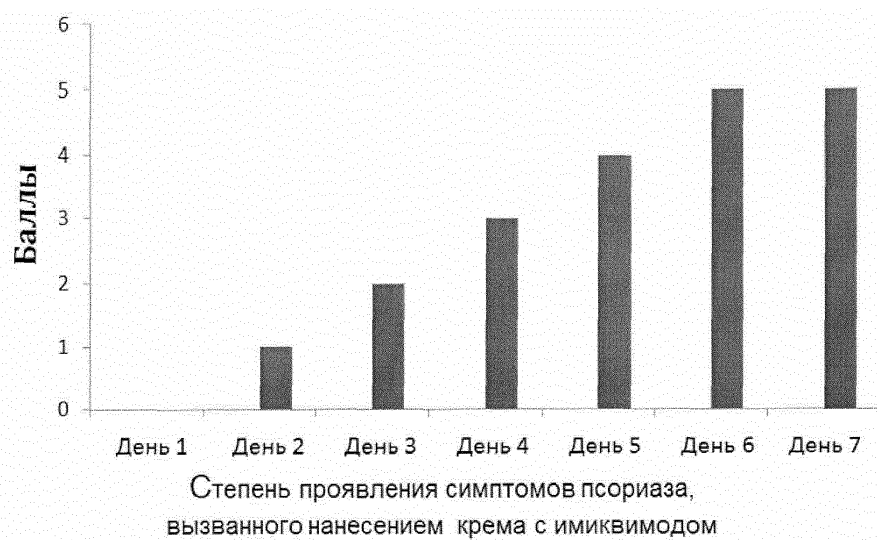
Фиг. 1



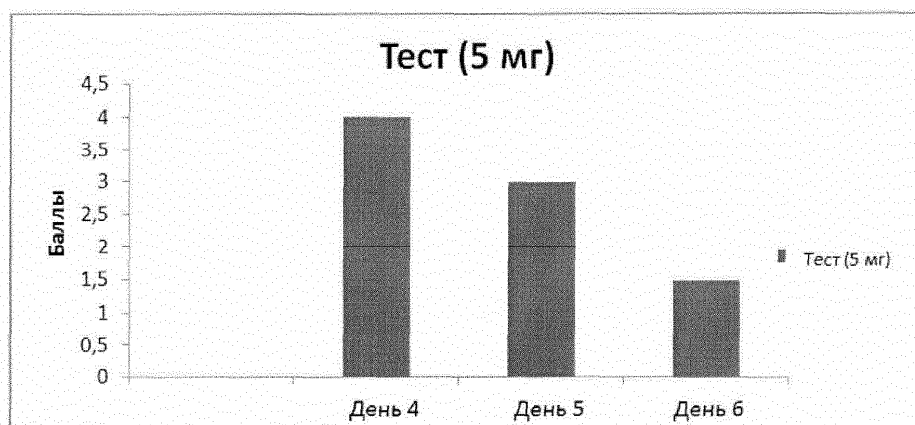
Фиг. 2



Фиг. 3

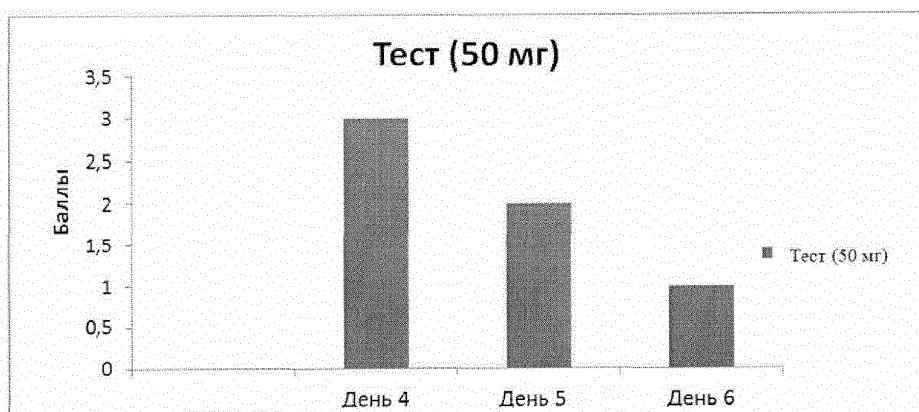


Фиг. 4



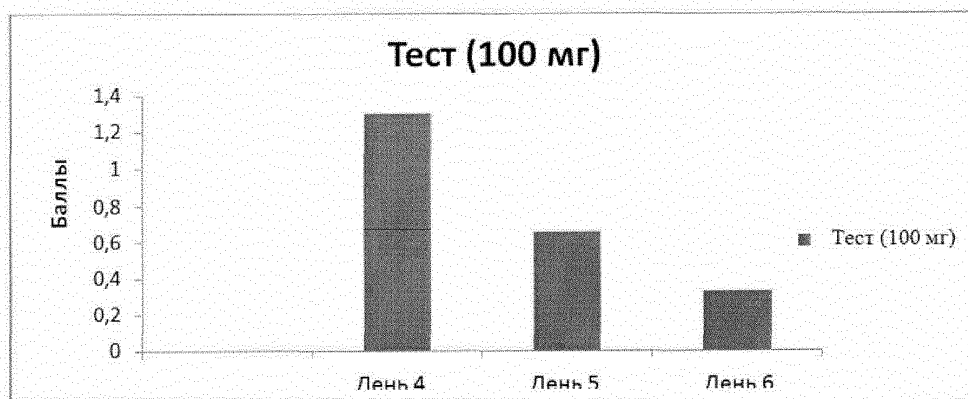
Степень уменьшения симптомов псориаза после применения тестового состава 5 мг

Фиг. 5



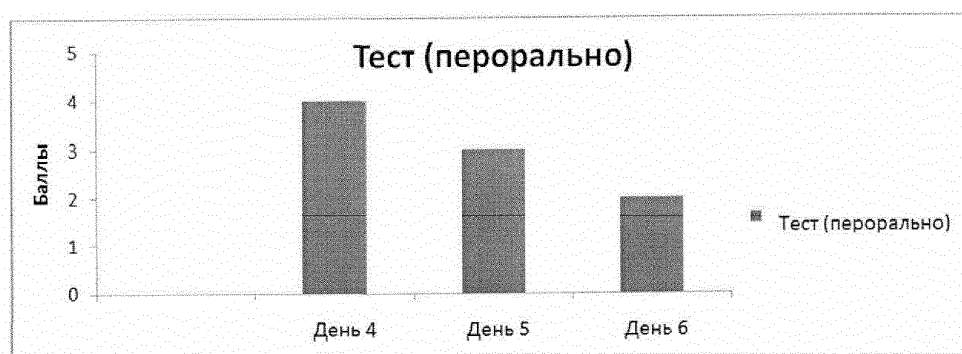
Степень уменьшения симптомов псориаза после применения тестового состава 50 мг

Фиг. 6



Степень уменьшения симптомов псориаза после применения тестового состава 100 мг

Фиг. 7



Степень уменьшения симптомов псориаза после перорального приема суспензии

Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2