

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090803** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2021.04.12

(22) Дата подачи заявки  
2018.10.24

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/06* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 31/7048* (2006.01)  
*A61K 31/65* (2006.01)  
*A61P 17/10* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АДАПАЛЕНА И МИНОЦИКЛИНА ДЛЯ  
НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) 201721037587; 201721037989

(32) 2017.10.24; 2017.10.26

(33) IN

(86) PCT/IB2018/058289

(87) WO 2019/082090 2019.05.02

(71) Заявитель:

**ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:

**Дхуппад Ульхас Р., Боммагани  
Мадхусудхан, Патлолла Рам Редди,  
Бангар Ганеш, Чопаде Атул, Дхебе  
Гунаджи, Кришна Мурали (IN)**

(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

---

(57) Фармацевтическая композиция для наружного применения, содержащая адапален или его фармацевтически приемлемую соль и миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль. Указанная композиция является композицией для наружного применения и используется для лечения акне.

**A1**

**202090803**

**202090803**

**A1**

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АДАПАЛЕНА И МИНОЦИКЛИНА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

## ЗАЯВЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТА

Эта патентная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент Индии номер IN 201721037587, поданной 24 октября 2017 года, и IN 201721037989, поданной 26 октября 2017 года, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции (например, к комбинации фиксированных доз), содержащей адапален и миноциклин. Также предложен способ получения и применения таких композиций для лечения юношеских угрей.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Юношеские угри - это воспалительное заболевание сальных желез, характеризующееся высыпанием на коже, зачастую гнойничковой природы, но не заместительной. Акне представляет собой широко распространенное заболевание подростков и затрагивает небольшой, но значительный процент взрослого населения. Поражение акне приводит к неприглядным очаговым поражениям, в частности, на лице, и в некоторых случаях приводит к ярко выраженному рубцеванию.

Юношеские угри, также известные как полиморфные юношеские акне, представляют собой самую распространенную форму акне. Она включает в себя четыре степени тяжести:

Степень 1 или комедональная форма акне характеризуется большим количеством открытых и/или закрытых комедонов и микроцист.

Степень 2 или папуло-пустулезная форма акне имеет тяжесть от легкой до умеренной. Она характеризуется наличием открытых и/или закрытых комедонов и микроцист, а также наличием красных папул и пустул. Эта форма поражает, главным образом, лицо и оставляет мало шрамов.

Степень 3 или папуло-комедональная форма акне является более тяжелой и распространяется на спину, грудь и плечи. Она сопровождается большим количеством шрамов.

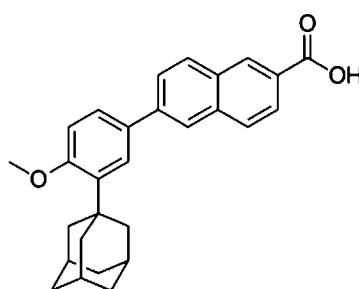
Степень 4 или узелково-кистозная форма акне сопровождается многочисленными шрамами. Она проявляется узелками, а также большими болезненными пустулами фиолетового или лилового оттенка.

Существуют различные средства для лечения юношеских угрей, однако при этом юношеские угри редко излечиваются и лишь с трудом поддаются контролю. Ни в одном случае не было подтверждено, что лечение, разработанное для какой-либо из вышеупомянутых целей, является одинаково эффективным. Контроль акне является сложной задачей, особенно с учетом хроничности указанного заболевания и изменчивости в ответ на средства лечения.

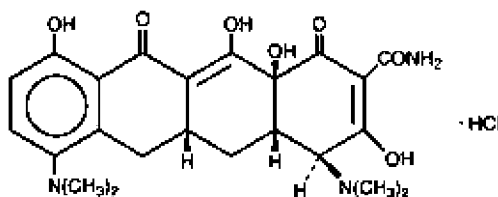
Адапален (6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойная кислота) представляет собой производное нафтойной кислоты с ретиноидоподобными свойствами. Адапален обладает противоугревыми, комедонолитическими и противовоспалительными свойствами.

Адапален продается под торговой маркой Differin®, при концентрации по массе 0,1% в виде раствора «спиртового лосьона», при концентрации по массе 0,1% и 0,3% в виде водного геля, и при концентрации по массе 0,1% в виде крема. Эти композиции применимы для лечения акне.

Комбинация фиксированных доз из адапалена и бензоилпероксида (БПО) в виде геля (гель адапален-БПО) была одобрена в США под торговыми марками EPIDUO® и EPIDUO FORTE®. Гель адапален-БПО представляет собой не содержащую антибиотиков комбинацию из адапалена и БПО, хорошо зарекомендовавшее себя противомикробное средство.



Миноциклина гидрохлорид [4S(4 $\alpha$ ,4 $\alpha\alpha$ ,5 $\alpha\alpha$ ,12 $\alpha\alpha$ )]-4,7-бис(диметиламино)-1,4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,11,12 $\alpha$ -октагидро-3,10,12,12 $\alpha$ -тетрагидрокси-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамида моногидрохлорид] представляет собой полусинтетическое производное тетрациклина. Препараты миноциклина гидрохлорида для перорального применения коммерчески доступны под различными торговыми наименованиями. В Перечне зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности («Orange Book») перечислен ряд препаратов для перорального применения миноциклина гидрохлорида, имеющих категорию АВ миноциклина гидрохлорида для марки MINOCIN®.



В публикации США № 2014/0147504 раскрыто, что основной проблемой в развитии препарата миноциклина для наружного применения являлась его химическая природа: он нестабилен в форме раствора, а также чувствителен к влаге, температуре и свету. Наиболее часто встречающаяся примесь образуется в результате эимеризации миноциклина в его положении С-4, что приводит к образованию из миноциклина стереоизомера 4-эпиминоциклина. На сегодняшний день не существует одобренного FDA (административным управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов) препарата миноциклина для наружного применения.

В патенте США № 4086332 раскрыты водные растворы доксицилина высокой активности, содержащие 2-пирролидон, стабилизированный посредством хелатирования соединением магния. Стабильность этих растворов для терапевтического введения еще больше повышается при использовании антиоксидантов, например, формальдегид-сульфоксилата натрия или магния и моноглицерина при уровнях от около 0,01 до 1,0% по массе.

В патенте США № 4081528 раскрыты водные растворы тетрациклина или солей, содержащие 2-пирролидон, стабилизированный посредством хелатирования соединением магния. Стабильность этих растворов дополнительно повышается за счет использования антиоксидантов, например, формальдегид-сульфоксилата натрия или магния и моноглицерина при уровнях от около 0,01 до 1,0% по массе.

В патенте США № 4018889 раскрыты водные растворы окситетрациклина, содержащие в качестве сорастворителя 2-пирролидон, стабилизированный посредством хелатирования фармацевтически приемлемым соединением магния, растворимым в указанном растворе. Стабильность этих растворов для терапевтического введения еще больше повышается при использовании антиоксидантов, например, формальдегид-сульфоксилата натрия или магния при уровнях от около 0,01 до 1,0% по массе.

В патенте Великобритании № 1592053 раскрыта фармацевтическая композиция, в которой окситетрациклин стабилизируется посредством включения в него иона щелочноземельного металла, поливинилпирролидона и алифатического амида, а также посредством регулирования pH до 5,0-7,5. Кроме того, в патенте США № 3335055 раскрыт способ стабилизации тетрациклина ионом магния и производным пиридина, например, изоникотинамидом.

В публикации США № 2016/0279152 раскрыта композиция миноциклина для наружного применения, содержащая магниевую соль и сульфитное соединение в неводном растворителе.

В публикации США № 2011/0144003 раскрыт режим поддерживающей терапии для лечения заболеваний, сопутствующих акне. Указанный режим включает в себя приём перорального антибиотика и наружное лечение комбинацией фиксированных доз из ретиноида, например, адапалена, и антибактериального средства, например, бензоилпероксида (БПО).

В публикации США № 2016/0310512 раскрыт режим лечения тяжело протекающих заболеваний, сопутствующих акне, преимущественно, тяжело протекающего или узелкового акне. При указанном режиме лечения добавляют комбинацию фиксированных доз для наружного применения из ретиноида и антибактериального средства, например, бензоилпероксида, к курсу лечения пероральным антибиотиком с использованием суточной дозы антибиотика в диапазоне от 150 мг до 300 мг в день.

Режим лечения акне должен быть эффективным, но также и максимально безопасным. Как следствие, все еще существует неудовлетворенная медицинская потребность в улучшении лечения юношеских угрей, которое устранило бы большинство факторов, приводящих к акне.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции (например, комбинации фиксированных доз), содержащей адапален или его фармацевтически приемлемую соль и миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль. Указанная фармацевтическая композиция является композицией для наружного применения.

Указанная фармацевтическая композиция для наружного применения применима при лечении акне (т.е. легкой, умеренной и тяжелой степени). В данном изобретении предложена композиция, эффективная для уменьшения воспалительных очаговых поражений юношескими угрями у людей, имеющих такие воспалительные очаговые поражения.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой водную гелевую композицию для наружного применения, содержащую адапален или его фармацевтически приемлемую соль и миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль. Указанная композиция может содержать от около 1 до около 99% по массе одного или большего количества водных растворителей. В одном варианте осуществления изобретения водные растворители могут присутствовать в количестве в диапазоне от около 10 до около 95% по массе, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

В другом варианте осуществления изобретения композиция представляет собой неводную гелевую композицию для наружного применения, содержащую адапален или его фармацевтически приемлемую соль и миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль. Указанная композиция может содержать от около 1 до около 99% по массе одного или большего количества неводных растворителей, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

Еще в одном варианте осуществления изобретения в данном изобретении предложен способ лечения акне с использованием наружно фармацевтической композиции, содержащей комбинацию из: (а) адапалена или его фармацевтически приемлемой соли; и (b) миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления изобретения клиническая эффективность комбинации выше, чем эффективность компонента адапалена либо компонента миноциклина, наносимых по отдельности.

Еще в одном варианте осуществления изобретения в данном изобретении предложен способ лечения акне, включающий в себя наружное нанесение фармацевтической композиции, содержащей комбинацию из (а) адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и (b) миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли.

Указанная композиция для наружного применения может быть предложена в виде полутвердой или жидкой композиции, включая, но не ограничиваясь ими: крем для наружного применения, гель, лосьон, мазь, линимент, пасту, эмульсию типа «масло-в-воде», эмульсию типа «вода-в-масле» и пену. Предпочтительно, фармацевтическая композиция для наружного применения представлена в виде геля. Полутвердая или жидкая композиция может представлять собой водную или неводную композицию. Гель может представлять собой водную или неводную композицию.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,01% до около 0,3% мас./мас. адапалена (например, 0,1% или 0,3% адапалена) или его

фармацевтически приемлемой соли и от около 0,01 до около 20% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли (например, 1%, 2% или 4% миноциклина гидрохлорида), соединение магния и один или большее количество растворителей.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,01% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,01 до около 20% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, а также один или большее количество растворителей, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена и от около 0,1 до около 10% мас./мас. миноциклина, соединение магния и один или большее количество водных растворителей.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,1 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, а также один или большее количество неводных растворителей, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

Еще в одном варианте осуществления изобретения в данном изобретении предложен способ лечения акне посредством наружного нанесения фармацевтической композиции по данному изобретению.

В другом аспекте, в данном изобретении предложен способ лечения акне посредством наружного использования фармацевтической композиции, содержащей комбинацию из (а) адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и (b) миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе.

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Определения

Термин «очаговые поражения акне» относится к невоспаленным очаговым поражениям (открытым и закрытым комедонам) и воспаленным очаговым поражениям (папулам, пустулам, узелкам и цистам), вызываемым акне. Предпочтительно, воспаленные очаговые поражения лечат с использованием композиции для наружного применения по изобретению.

Термин «пациент» включает в себя людей молодого и юношеского возраста, а также взрослых (например, 18 лет и старше).

6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойная кислота (называемая в данном документе адапаленом), представляет собой производное нафтойной кислоты, имеющее ретиноидные и противовоспалительные свойства. Адапален, применяемый в композициях по данному изобретению, может находиться в форме свободной кислоты или её фармацевтически приемлемой соли.

Миноциклин представляет собой [4S(4 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )]-4,7-бис(диметиламино)-1,4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,11,12 $\alpha$ -октагидро-3,10,12,12 $\alpha$ -тетрагидрокси-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид. Миноциклин, используемый в композициях по данному изобретению, может находиться в форме свободного основания или его кислотной аддитивной соли с фармацевтически приемлемой кислотой, например, соляной кислотой, серной кислотой, трихлоруксусной кислотой и аналогичными кислотами.

Термин «комбинация фиксированных доз» относится к комбинации, в которой активные вещества комбинируют в фиксированных дозах в одном и том же носителе или среде (единая формула), в которых они совместно доставляются к месту нанесения. Предпочтительно, фармацевтическая композиция в виде фиксированной комбинации представляет собой гель; в этом случае два активных вещества при изготовлении диспергируют и тщательно перемешивают в одном и том же носителе, который доставляет их вместе в процессе нанесения геля. В одном или большем количестве вариантов осуществления изобретения два активных вещества могут быть смешаны в процессе дозирования.

Термин «лечение» или «средство для лечения» относится к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим или терапевтическим, включающим в себя достижение, частичное или в значительной степени, одного или большего количества из следующих результатов: частичное или полное уменьшение степени заболевания, расстройства или синдрома; ослабление или улучшение клинических симптомов или признака, связанного с расстройством; задержку, замедление или снижение вероятности прогрессирования заболевания, расстройства или синдрома; или частичную или полную задержку, замедление или снижение вероятности возникновения или развития заболевания, расстройства или синдрома.

Термин «для наружного применения» и его производные, используемые в данном документе, относятся непосредственно к нанесению или намазыванию на кожу нуждающихся в лечении, например, с использованием рук или аппликатора.

Термин «эффективность», используемый в данном документе, относится к степени, в которой лечение производит эффективный результат, например, улучшение одного или большего количества симптомов заболевания. В одном варианте осуществления изобретения эффективность оценивали посредством подсчета очагов поражения, что является современной практикой для оценки тяжести акне.

Термин «стабильная» относится к минимальному изменению физико-химических свойств композиции с течением времени по отношению к времени её изготовления. Стабильность с течением времени может быть оценена на основе предварительно определенных критериев анализа, в том числе количественного и качественного анализа активных и родственных соединений, внешнего вида, цвета и pH.

Термин «водная», используемый в данном документе, относится к жидкости, которая имеет значительную долю воды или смешивающегося с водой растворителя, причем в одном варианте осуществления изобретения эта доля составляет по меньшей мере около 90% в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения. В одном варианте осуществления изобретения эта жидкость содержит по меньшей мере около 60% воды по массе. В другом варианте осуществления изобретения водный растворитель может содержать по меньшей мере около 50% или по меньшей мере около 40% воды по массе.

Термин «неводная», используемый в данном документе, означает, что указанная композиция не содержит или по существу не содержит свободной, или неассоциированной, или абсорбированной воды. В некоторых других предпочтительных вариантах осуществления изобретения указанная композиция является «по существу неводной» или «по существу безводной». Термин «по существу неводная» или «по существу безводная» предназначен для указания на то, что содержание воды в композиции составляет менее около 50%, предпочтительно менее около 25%, например, менее около 10%, менее около 5% или менее около 1%.

В одном или большем количестве вариантов осуществления изобретения водный растворитель может включать в себя смесь воды и смешиваемого с водой растворителя. Подходящие смешиваемые с водой растворители включают в себя, но не ограничиваются ими: метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, монометилловый эфир этиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, ТГФ (тетрагидрофуран), диоксан, ацетон, ацетонитрил, диметилловый эфир этиленгликоля и смеси любых двух или большего количества из вышеуказанных.

Подходящие соединения магния включают в себя те, которые являются фармацевтически приемлемыми материалами, например, хлорид магния, ацетат магния, сульфат магния, карбонат магния и глюконат магния, гексагидрат хлорида магния. Одним из предпочтительных соединений магния является хлорид магния. Соединение магния предпочтительно присутствует в количестве, достаточном для улучшения стабильности миноциклина. В одном варианте осуществления изобретения соединение магния присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1 до около 15% по массе, предпочтительно от около 0,1 до около 10% по массе, в расчете на общую массу указанной композиции.

Одним из преимуществ композиций, описанных в данном документе, является стабильность таких композиций, в частности, по отношению к изменению цвета в течение долгого периода времени и количеству примесей, в том числе продуктов распада активного вещества, например, 4-эпиминоциклина.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой стабильный гелевый препарат для наружного применения, содержащий адапален или его фармацевтически приемлемую соль и миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль, в котором образование одной или большего количества примесей из адапалена или миноциклина находятся под контролем или сведены к минимуму до очень низких уровней, например, ниже 3%, 1%, 0,5%, или 0,2% по массе для каждой примеси. В одном варианте осуществления изобретения примесь 4-эпиминоциклина остается ниже 3% мас./мас. (т.е. по массе миноциклина гидрохлорида) при хранении при 40°C и относительной влажности 75% (ОВ) в течение одного месяца, например, как определено методом анализа высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) (колонка: Hypersil BDS-C18 (4,6 мм × 250 мм, 5 мкм) проявляющее вещество: вода: ацетонитрил: тетрагидрофуран, при комнатной температуре) и поглощением ультрафиолета (275 нм).

В одном варианте осуществления изобретения в данном изобретении предложена стабильная гелевая композиция для наружного применения, в которой все примеси находятся под контролем, в частности, примесь 4-эпиминоциклина, на очень низком уровне, например, ниже 3%, 1%, 0,5% или 0,2% по массе для каждой примеси.



В другом варианте осуществления изобретения содержание 4-эпиминоциклина составляет менее около 1,2% мас./мас. при его хранении при 40°C и относительной влажности 75% в течение одного месяца.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,01 или 0,1 до около 15% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,1 до 20% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, соединение магния и растворитель, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,01 или 0,1 до около 15% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 15% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли и растворитель, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,01 или 0,1 до около 15% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,1 до 15% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, соединение магния и растворитель, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,01 или 0,1 до около 15% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли и растворитель, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

Еще в одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,1 до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,1 до 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, соединение магния и растворитель, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

Еще в одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,1 до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли и растворитель, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

Еще в одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,01 до около 1,0% мас./мас. адапалена и от около 0,01 до около 10% мас./мас. миноциклина, соединение магния и растворитель, в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Еще в одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,01 до около 1,0% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,01 до около 20% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой водную гелевую композицию для наружного применения, содержащую адапален или его фармацевтически приемлемую соль и миноциклин или его

фармацевтически приемлемую соль. Указанная композиция может содержать от около 1 до около 99% по массе одного или большего количества водных растворителей, исходя из 100% общей массы указанной композиции для наружного применения, при этом водным растворителем является вода.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,1 до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10,0% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли и растворитель, в расчете на общую массу композиции для наружного применения. Указанный растворитель может быть водным, неводным или смесью вышеуказанных. В одном варианте осуществления изобретения растворитель является неводным.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, составляющих около 0,1% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и около 2% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, соединение магния и один или большее количество растворителей, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, составляющих около 0,1% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и около 2% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли и один или большее количество растворителей, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

Еще в одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, составляющих около 0,1% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и около 4% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, соединение магния и один или большее количество растворителей, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, составляющих около 0,1% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и около 42% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, а также один или большее количество растворителей, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,1 до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10,0% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, соединение магния, гелеобразующий агент и растворитель, в расчете на общую массу всей композиции. Растворитель может представлять собой водный растворитель.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, составляющих от около 0,1% до около 1% мас./мас. адапалена или

его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,01 до около 20 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 10 до около 99% по массе неводного растворителя или его смесей, при этом содержание 4-эпиминоциклина составляет менее 3% при хранении при 40°C и относительной влажности 75% в течение одного месяца, как определено методом ВЭЖХ-анализа.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой неводную гелевую композицию для наружного применения, содержащую адапален или его фармацевтически приемлемую соль и миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль. Указанная композиция может содержать от около 1 до около 99% по массе одного или большего количества неводных растворителей, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения. В одном или большем количестве вариантов осуществления изобретения указанная композиция может содержать от около 1 до около 85%, предпочтительно от около 1 до около 75% по массе одного или большего количества неводных растворителей, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения представляет собой неводный гель, содержащий от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, гелеобразующий агент и неводный растворитель.

Подходящие гелеобразующие агенты включают в себя, но не ограничиваются ими: простой эфир целлюлозы, например, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилгидроксизтилцеллюлозу, метилгидроксипропилцеллюлозу, гидроксизтилкарбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилгидроксизтилцеллюлозу и катионные целлюлозы, карбомер (гомополимер акриловой кислоты, сшитый аллиловым эфиром пентаэритрита, аллиловым эфиром сахарозы или аллиловым эфиром пропилена), например, Carbopol® 934, Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol® 980 и Carbopol® 981, акриламид/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимер/изогексадекан/полисорбат 80 (доступен как Sepineo P 600 от SEPPIC Inc., Фэрфилд, Нью-Джерси), Pemulen, Klucel и алюминий крахмал октенилсукцинат (ASOS) или другие дериватизированные полимеры, полиэтиленгликоль, имеющий молекулярную массу от 1000 или более (например, ПЭГ 1000, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000 и ПЭГ 10000), камедь бобов рожкового дерева, альгинат натрия, казеинат натрия, яичный альбумин, желатиновый агар-агар, каррагенановую камедь, альгинат натрия, ксантановую камедь, экстракт семян айвы, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, катионные гуары, гидроксипропилгуаровую камедь, крахмал, аминсодержащие полимеры, например, хитозан; кислые полимеры, получаемые из природных источников, например, альгиновую кислоту и гиалуроновую кислоту или их соли например, альгинат натрия и гиалуронат натрия; химически модифицированные крахмалы, карбоксивиниловые полимеры, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полимеры полиакриловой кислоты, полимеры полиметакриловой кислоты, полимеры поливинилацетата, полимеры поливинилхлорида, поливинилиденхлорид, сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона (ST-Elastomer 9041 и ST-Elastomer 10). Может быть использован один или большее количество гелеобразующих агентов в любой комбинации. Гелеобразующий агент может присутствовать в количествах в диапазоне от около 0,05 до около 50% мас./мас., более конкретно от около

0,05 до около 25% мас./мас. Например, гелеобразующий агент может присутствовать в количестве в диапазоне от около 0,05% мас./мас. до около 10% мас./мас.

В одном варианте осуществления изобретения гелеобразующий(е) агент(ы) присутствует(ют) в указанной композиции в количестве в диапазоне от около 0,05 до около 80% мас./мас. (в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения). Гелеобразующий(е) агент(ы) может(гут) присутствовать в количестве в диапазоне от около 0,05 до около 75% мас./мас., более конкретно от около 0,05 до около 65% мас./мас. (в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения).

В одном варианте осуществления изобретения гелеобразующий агент содержит один или большее количество карбомеров и/или производных целлюлозы.

Еще в одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,1 до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,1 до 10,0% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, соединение магния, гелеобразующий агент и растворитель.

Для получения физико-химически стабильной композиции, указанная композиция для наружного применения может содержать один или большее количество дополнительных ингредиентов, например, усилитель проникновения, хелатирующий агент, буферный агент, антиоксидант и консервант.

В одном варианте осуществления изобретения гелевая композиция для наружного применения содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена, от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина, соединение магния, гелеобразующий агент, воду и один или большее количество дополнительных вспомогательных веществ, например, усилитель проникновения, хелатирующий агент, буферный агент, антиоксидант, консервант или любую комбинацию любых из вышеуказанных.

В одном варианте осуществления изобретения гелевая композиция для наружного применения содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, поверхностно-активное вещество, гелеобразующий агент, усилитель проникновения, растворитель и необязательно другие дополнительные вспомогательные вещества, например, хелатирующий агент, консервант и буферный агент.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, содержащую от около 0,1% до около 1 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,01 до около 20 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 10 до около 99% по массе неводного растворителя или его смесей и от около 0,05 до около 80% по массе гелеобразующего агента.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, содержащую от около 0,1% до около 1% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,01 до около 20% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 10 до около 99% по массе неводного растворителя или его смесей, от около 0,05 до около 80% по массе гелеобразующего агента, при этом содержание 4-

эпиминоциклина составляет менее 3% при хранении при 40°C и относительной влажности 75% в течение одного месяца, как определено методом ВЭЖХ-анализа.

В другом варианте осуществления изобретения гелевая композиция для наружного применения имеет вязкость, составляющую не более чем около 15000 сП, предпочтительно от около 100 до около 12000 сП, и более предпочтительно от около 300 до около 10000 сП. Вязкость может быть определена при комнатной температуре (20-25°C) с использованием модели CAP 2000 вискозиметра Брукфильда или планшета с конусными лунками вискозиметра Брукфильда.

Указанная композиция для наружного применения может включать в себя один или большее количество соразтворителей, например, без ограничения: летучие органические растворители (например, спирты, например, этанол, пропанол или бутанол), бензоиловый спирт, нелетучие органические растворители (например, амиды, например, пирролидоны; простые эфиры полиолов, например, простые эфиры гликолей; полиолы, например, гликоли; и производные вышеуказанных) и воду или смеси вышеуказанных.

Подходящие усилители проникновения включают в себя, но не ограничиваются ими: диметилизосорбид, глицерин, пропиленгликоль, гексиленгликоль, диэтиленгликоль, n-алканола пропиленгликоля, терпены, дитерпены, тритерпены, лимонен, терпенол, L-ментол, диоксолан, этиленгликоль, другие гликоли, олеиловый спирт, альфа-гидроксикислоты, например, молочную кислоту и гликолевую кислоту, сульфоксиды, например, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформанид, метилдодецилсульфоксид, диметилацетамид, азон (1-додецилазациклогептан-2-он), 2-(n-нонил)-1,3-диоксолан, алканола, например, диалкиламиноацетаты, диметилформанид, метилдодецилсульфоксид, диметилацетамид, диметилизосорбид, моноолеат этоксилированных глицеридов (содержащий от 8 до 10 этиленоксидных звеньев), азон (1-додецилазациклогептан-2-он), 2-(n-нонил)-1,3-диоксолан, сложные эфиры, например, изопропилмиристат/пальмитат, этилацетат, бутилацетат, метилпропионат, каприновые/каприловые триглицериды, октилмиристат, додецилмиристат; миристиловый спирт, лауриловый спирт, лауриновую кислоту, лауриллактаткетонг, амиды, например, ацетамидолеаты, например, триолеин; различные алкановые кислоты, например, каприловую кислоту и любую комбинацию любых из вышеуказанных.

Усилитель проникновения может присутствовать в количестве в диапазоне от около 0,05 до 30% мас./мас., конкретнее от около 0,1% мас./мас. до около 25% мас./мас. и более конкретно от около 5% до около 20% мас./мас.

В одном варианте осуществления изобретения усилитель проникновения содержит диметилизосорбид и/или полиэтиленгликоль (ПЭГ) или производное ПЭГ, например, в количестве в диапазоне от около 0,05 до 30% мас./мас. (в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения).

Усилитель проникновения может присутствовать в количестве в диапазоне от около 0,5 до около 10% мас./мас., например, от около 0,5 до около 5% мас./мас. или от около 0,5 до около 3% мас./мас. (в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения).

Подходящие хелатирующие агенты включают в себя, но не ограничиваются ими: этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), коммерчески доступную как в виде свободной кислоты, так и

в виде различных солей, например, динатриевой соли ЭДТА, тетранатриевой соли ЭДТА, дикалиевой соли ЭДТА и кальций-динатриевой соли ЭДТА. Другие подходящие хелатирующие агенты включают в себя встречающуюся в природе аминокислоту L-цистеин,  $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ , и её ацелированное производное N-ацетил-L-цистеин,  $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NHCOCH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ , обычно называемое NAC.

Подходящие буферные агенты включают в себя, но не ограничиваются ими: цитрат/лимонную кислоту, ацетат/уксусную кислоту, фосфат/фосфорную кислоту, формиат/муравьиную кислоту, пропионат/пропионовую кислоту, лактат/молочную кислоту, карбонат/угольную кислоту, аммоний/аммиак, эдентат/этилендиаминтетрауксусную кислоту и производные вышеуказанных, гидроксид натрия, хлорид натрия, хлорид калия, карбонат калия и смеси вышеуказанных. Подходящие антиоксиданты включают в себя, например, бутилированный гидроксанизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), аскорбиновую кислоту, токоферолы и токотриенолы (например, витамин E), каротины, флавоноиды (например, кверцетин) или их смеси, трет-бутил гидрохинон, пропилгаллат,  $\alpha$ -токоферол, метабисульфит натрия, глутатион, N-ацетилцистеин, тиопролин, таурин, селенит натрия, соли сернистой кислоты и органические сложные эфиры, например, бисульфиты, пиросульфиты, метабисульфиты и сульфиты, а также любую комбинацию любых из вышеуказанных. Антиоксидант может присутствовать в количестве от около 0,005% до около 3,0% по массе указанной композиции.

Подходящие консерванты включают в себя, но не ограничиваются ими: бензиловый спирт, диазолидинил мочевины, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, феноксиэтанол, сорбиновую кислоту и её соли, например, сорбат калия, бензойную кислоту и её соли, например, бензоат натрия, а также любую комбинацию любых из вышеуказанных.

Подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя, но не ограничиваются ими: полисорбаты, полиоксиэтилен (20) сорбитан моностеарат, полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат, сложный эфир полиоксиэтилена и жирной кислоты (например, полиоксиэтилен (8) стеарат (Muj 45), полиоксиэтилен (20) стеарат (Muj 49), полиоксиэтилен (40) стеарат (Muj 52), полиоксиэтилен (100) стеарат (Muj 59), полиоксиэтиленалкиниловый эфир, полиоксиэтиленцетиловый эфир, полиоксиэтиленпальмитиловый эфир, полиэтиленоксидгексадециловый эфир, полиэтиленгликольцетиловый эфир (например, Brij 38, Brij 52, Brij 56 и Brij W1), сложный эфир сахарозы, неполный сложный эфир сорбита, монолаурат сорбитана, монолаурат сорбитана моноглицерида, диглицерида, изоцетет-20, сложный эфир сахарозы, стеарет 2, моностеарат глицерина/ПЭГ 100 стеарат, стеарат глицерина, стеарет-21, ПЭГ-40 стеарат, полисорбат 60, полисорбат 80, сорбитанстеарат, лаурет 4, сорбитанмоноолеат, цетеарет 20, стеарет 20, цетет 20, макрогола цетостеариловый эфир, цетет 2, ПЭГ-30 диполигидроксистеарат, дистеарат сахарозы, полиоксиэтилена (100) стеарат, ПЭГ 100 стеарат, ПЭГ 40 стеарат, лаурет 4, цетомакроголевый эфир, цетеариловый спирт, цетеариловый глюкозид, олеиловый спирт, стеарет-2, диизопропиладипат, каприновые/каприловые триглицериды, полисорбат 20; Montanov 68 (цетеариловый спирт (и) цетеариловый глюкозид), полксамер 182, полксамер 124, Simusol 165 (глицерил стеарат и ПЭГ-100 стеарат), метилглюкозы сесквистеарат, ПЭГ 30 диполигидроксистеарат, сложные эфиры сахарозы и стеариновой кислоты, сорбитан лаурет, сорбитан стеарат и любую комбинацию любых из вышеуказанных.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения поверхностно-активное вещество включает в себя полисорбат и/или ПЭГ 30 диполигидроксистеарат, например, в количестве в диапазоне от около 0,05 до 15% мас./мас. (в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения).

В одном варианте осуществления изобретения предложена водная гелевая композиция для наружного применения, которая содержит адапален или его фармацевтически приемлемую соль в количестве в диапазоне от около 0,01 до около 1,0% мас./мас. и миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве в диапазоне от около 0,01 до 20,0%, соединение магния, гелеобразующий агент и воду, в расчете на общую массу указанной композиции.

В другом варианте осуществления изобретения стабильная композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, содержащую от около 0,1% до около 0,3 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 10 до около 99% по массе неводного растворителя или его смесей, от около 0,05 до около 80% по массе гелеобразующего агента, от около 0,05 до около 30% по массе усилителя проникновения, при этом указанная композиция является безводной.

В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения представляет собой водный гель, содержащий от около 0,1% до около 0,3 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,1 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,01 до около 0,5% мас./мас. соединения магния, от около 0,05% мас./мас. до около 10% мас./мас. гелеобразующего агента и от около 10% до около 95% воды.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения представляет собой неводный гель, содержащий от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, гелеобразующий агент и неводный растворитель, при этом указанная композиция не содержит или по существу не содержит усилителя проникновения.

Еще в одном варианте осуществления изобретения водная гелевая композиция содержит от около 0,1% до около 0,3 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,1 до около 10 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,01 до около 0,5% мас./мас. соединения магния, от около 0,05% мас./мас. до около 10% мас./мас. гелеобразующего агента и от около 10% до около 95% воды.

Еще в одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,1 до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,1 до 10,0% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, гелеобразующий агент, усилитель проникновения и растворитель.

Еще в одном варианте осуществления изобретения стабильная водная гелевая композиция содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе

хлорида магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфита натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 2% до около 4% по массе акриламида/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимера/изогексадекана/полисорбата 80 и от около 70% до около 85% очищенной воды.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения содержит от около 0,1 до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, гелеобразующий агент, усилитель проникновения, поверхностно-активное вещество и от около 1 до около 99% растворителя. Указанная композиция может включать в себя оба активных ингредиента, стабилизированных в гелеобразующей матрице или в неводном основании.

В другом варианте осуществления изобретения гелевая композиция для наружного применения имеет вязкость, составляющую не более чем около 15000 сП, предпочтительно от около 100 до около 12000 сП, и более предпочтительно от около 300 до около 10000 сП. Вязкость может быть определена при комнатной температуре (20-25°C) с использованием модели САР 2000 вискозиметра Брукфильда или планшета с конусными лунками вискозиметра Брукфильда.

Еще в одном варианте осуществления изобретения стабильная гелевая композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, содержащую от около 0,1% до около 0,3 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 10 до около 99% по массе неводного растворителя или его смесей, от около 0,05 до около 80% по массе гелеобразующего агента, при этом указанный гель для наружного применения имеет вязкость в диапазоне от около 100 до около 12000 сП.

В одном варианте осуществления изобретения стабильная водная гелевая композиция содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе хлорида магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфита натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 2% до около 4% по массе акриламида/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимера/изогексадекана/полисорбата 80 и от около 70% до около 85% очищенной воды, при этом содержание 4-эпиминоциклина составляет менее 3% при хранении при 40°C и относительной влажности 75% в течение одного месяца, как определено методом ВЭЖХ-анализа.

В одном варианте осуществления изобретения стабильная гелевая композиция для наружного применения включает в себя комбинацию фиксированных доз, содержащую от около 0,1% до около 0,3 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 10 до около 99% по массе неводного растворителя или его смесей, от около 0,05 до около 80% по массе гелеобразующего агента, от около 0,05 до около 30% по массе усилителя проникновения, при этом содержание 4-эпиминоциклина составляет менее 3% при хранении при 40° С и относительной влажности 75% в течение одного месяца, как определено методом ВЭЖХ-анализа.



В одном варианте осуществления изобретения водная гелевая композиция содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе хлорида магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфата натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 1% до около 2,5% по массе гиалуроната натрия и от около 70% до около 85% очищенной воды.

В другом варианте осуществления изобретения композиции, описанные в данном документе, являются безводными, т.е. указанная композиция не содержит или по существу не содержит (например, содержит менее 2% по массе) свободной, или неассоциированной, или абсорбированной воды.

Неводные гелевые композиции могут включать в себя, например, по меньшей мере один неводный растворитель, например, выбранный из жирного спирта, жирной кислоты и/или встречающихся в природе восков.

Подходящие неводные растворители включают в себя, но не ограничиваются ими: органический носитель, выбранный из минерального масла, лёгкого минерального масла, триглицеридов, среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), капринового/каприлового триглицерида, алкиловых сложных эфиров жирных кислот, например, изопропилпальмитата, изопропилмиристата, изопропилизостеарата, полипропиленгликоль 15-стеарилового простого эфира, октилпальмитата, цетиллактата, цетилрицинолеата, токоферилацетата, ацетилированного ланолинового спирта, цетилацетата, фенилтриметикона, глицерилолеата, токофериллинолеата, глицеридов зародышей пшеницы, арахидилпропионата, миристиллактата, децилолеата, рицинолеата, изопропил-ланолата, пентаэритритил-тетрастеарата, неопентилгликоль-дикаприлата/дикапрата, изононил-изононоаноата, изотридецил-изононоаноата, миристилмиристата, триизоцетилцитрата, октилодеканол, маленированного соевого масла, ненасыщенных или полиненасыщенных масел, например, оливкового масла, кукурузного масла, соевого масла, масла канолы, хлопкового масла, кокосового масла, кунжутного масла, подсолнечного масла, масла семян бурачника, масла бутонов гвоздики, конопляного масла, жира из сельди, рыбьего жира, масла лосося, льняного масла, масла зародышей пшеницы, масла примулы вечерней; эфирные масла; и силиконовые масла, например, диметикон, циклометикон, полиалкилсилоксан, полиарилсилоксан, полиалкиларилсилоксан, полиэфирсилоксановый сополимер и сополимер поли(диметилсилоксан)-(дифенилсилоксана) и алкилового эфира полипропиленгликоля (ППГ15 стеарилового эфира), диметилизосорбид, глицерин, пропиленгликоль, гексиленгликоль, диэтиленгликоль, пропиленгликоль n-алканолов, терпены, дитерпены, тритерпены, лимонен, терпенол, L-ментол, диоксолан, этиленгликоль, другие гликоли, олеиловый спирт, альфа-гидроксикислоты, например, молочную кислоту и гликолевую кислоту, сульфоксиды, например, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформанид, метилдодецилсульфоксид, диметилацетамид, озон (1-додецилазациклогептан-2-он), 2-(н-нонил)-1,3-диоксолан, алканолы, например, диалкиламиноацетаты, каприновый/каприловый триглицерид и любую комбинацию любых из вышеуказанных.

Подходящая жидкость и воски включают в себя, но не ограничиваются ими: изостеариновую кислоту, олеиновую кислоту, олеиловый спирт, стеариновую кислоту, цетиловый спирт, стеариловый спирт, эруковую кислоту, линолевую кислоту, арахионовую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, бегеновую кислоту, олеиновую кислоту, 12-

гидроксистеариновую кислоту, ундециленовую кислоту, талловую кислоту, изостеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК), докозагексаеновую кислоту (ДГК), животные воски, спермацет, ланолин (шерстный воск), воски насекомых, пчелиный воск, шелковистый воск (silky wax), китайский воск, растительные воски, канделильский воск, гидрированное касторовое масло, масло жожоба, воск рисовых отрубей; нефтяные воски, парафиновые воски, микрокристаллический воск; синтетические воски, полиэтиленовые воски, воски Фишера-Гропша, химически модифицированные и замещенные воски; и минеральные воски, а также любую комбинацию любых из вышеуказанных.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения растворитель, используемый в данном изобретении, представляет собой силиконовое масло, например, циклометикон (октаметилциклотетrasilоксан), изопропилпальмитат, изопропилмиристат и этиленгликоль или любую смесь из вышеуказанных.

Количество неводного растворителя может находиться в диапазоне от около 1 до около 99% по массе, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения. В одном варианте осуществления изобретения количество неводного растворителя находится в диапазоне от около 1% до около 65%, более предпочтительно от около 1% до около 60%, в расчете на общую массу указанной композиции для наружного применения.

Композиция для наружного применения может включать в себя один или большее количество соразтворителей, например, без ограничения, летучие органические растворители (например, спирты, например, этанол, пропанол или бутанол), бензиловый спирт, нелетучие органические растворители (например, амиды, например, пирролидоны; простые эфиры полиолов, например, простые эфиры гликолей; полиолы, например, гликоли; и производные вышеуказанных или любую комбинацию любых из вышеуказанных).

Композиция для наружного применения может содержать дополнительные ингредиенты, чтобы обеспечивать эстетические, увлажняющие (смягчающие) и/или противовоспалительные свойства для кожи, например, увлажнители и смягчители. Увлажнитель или смягчитель может обеспечить слой масла на поверхности кожи, чтобы замедлить потерю воды и, таким образом, увеличить содержание влаги в роговом слое кожи и/или может действовать в качестве увлажнителя, который при введении в роговой слой кожи повышает ее способность удерживать воду. Подходящие смягчители включают в себя, но не ограничиваются ими: октилдодеканол, цетиловый спирт, стеариловый спирт и цетеариловый спирт, углеводороды, например, вазелиновое масло и легкие минеральные масла, ацетилованный ланолин и смеси вышеуказанных.

Для получения физико-химически стабильной композиции указанная композиция для наружного применения может содержать дополнительные ингредиенты, например, хелатирующий агент, буферный агент, антиоксидант, консервант и любую комбинацию любых из вышеуказанных.

В другом варианте осуществления изобретения водная гелевая композиция содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе хлорида

магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфита натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 1% до около 2,5% по массе гиалуроната натрия и от около 70% до около 85% очищенной воды.

В другом варианте осуществления изобретения предложена неводная гелевая композиция для наружного применения, содержащая адапален в количестве в диапазоне от около 0,01 до около 1,0% или его фармацевтически приемлемую соль и миноциклин в количестве в диапазоне от около 0,01 до 20,0% или его фармацевтически приемлемую соль, гелеобразующий агент и неводный растворитель.

Еще в одном варианте осуществления изобретения водная гелевая композиция содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе хлорида магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфита натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 0,5% до около 1,5% по массе гидроксипропилметилцеллюлозы и от около 70% до около 85% очищенной воды.

В одном варианте осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения представляет собой неводный гель, содержащий от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 40 до около 70% гелеобразующего агента и от около 10% до около 40% неводного растворителя, включающего в себя лёгкое минеральное масло, цетостеариловый спирт и циклометикон. В одном или большем количестве вариантов осуществления изобретения указанные композиции для наружного применения не содержат воска.

В одном варианте осуществления изобретения водная гелевая композиция содержит от около 0,1% до около 0,3% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе хлорида магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфита натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 1% до около 1,75% по массе гидроксипропилметилцеллюлозы и от около 70% до около 85% очищенной воды.

В другом варианте осуществления изобретения неводный гель содержит от около 0,1% до около 0,3 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 40 до около 70% гелеобразующего агента и от около 10% до около 40% неводного растворителя, включающего в себя лёгкое минеральное масло, цетостеариловый спирт, воск, например, шелковистый воск или пчелиный воск, и циклометикон.

В другом варианте осуществления изобретения водная гелевая композиция содержит около 0,1% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и около 2,0 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе хлорида магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфита натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 0,5% до около 1,5% по массе гидроксипропилметилцеллюлозы и от около 70% до около 85% очищенной воды.

В другом варианте осуществления изобретения предложен неводный гель, содержащий от около 0,1% до около 0,3 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 40 до около 70% гелеобразующего агента и от около 10% до около 40% неводного растворителя, включающего в себя лёгкое минеральное масло, цетостеариловый спирт и циклометикон.

Еще в одном варианте осуществления изобретения водная гелевая композиция содержит около 0,1% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и около 4,0% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе хлорида магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфата натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 1% до около 2,5% по массе гиалуроната натрия и от около 70% до около 85% очищенной воды.

В одном варианте осуществления изобретения водная гелевая композиция содержит около 0,1% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и около 2% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе хлорида магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфата натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 2% до около 4% по массе акриламида/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимера/изогексадекана/полисорбата и от около 70% до около 85% очищенной воды.

В другом варианте осуществления изобретения водная гелевая композиция содержит около 0,1% мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и около 4,0% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1% до около 3% по массе хлорида магния, от около 0,1% до около 0,2% по массе сульфата натрия, от около 4% до около 10% по массе пропиленгликоля, от около 4% до около 10% по массе глицерина, от около 2% до около 4% по массе акриламида/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимера/изогексадекана/полисорбата и от около 70% до около 85% очищенной воды.

В одном или большем количестве вариантов осуществления изобретения указанная композиция для наружного применения не содержит или по существу не содержит пористого микроносителя, имеющего гидрофобную поверхность, например, гидрофобного диоксида кремния с модифицированной поверхностью, пористого полистирола, пористого полиамида, пористой гидрофобной целлюлозы, пористого политетрафторэтилена или любой комбинации любых из вышеуказанных.

В другом варианте осуществления изобретения предложен способ изготовления композиции, включающий в себя стадии (а) объединения миноциклина, соединения магния и антиоксиданта в водном растворителе с образованием смеси и перемешивания смеси (b) затем диспергирования или объединения адапалена (например, в растворе) с адапаленовой смесью, (с) после чего добавления гелеобразующего агента и (d) дальнейшей гомогенизации указанной смеси с образованием однородной смеси.

Указанная композиция для наружного применения может быть получена посредством объединения или смешивания адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, миноциклина или его фармацевтически

приемлемой соли и других компонентов. Например, композиция для наружного применения может быть получена посредством объединения или смешивания геля, содержащего от около 0,01 до около 1,0 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли с раствором или дисперсией, содержащими от около 0,01 до около 20 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли.

Композиции для наружного применения могут быть упакованы в пластиковые пробирки, металлические пробирки, банки, автоматические дозирующие пробирки, бутылки, пластмассовые бутылки-пульверизаторы, безвоздушные бутылки с дозатором и любой другой упаковочный материал.

Композиция для наружного применения по данному изобретению может быть предложена в форме набора. Наборы по изобретению могут содержать пакет и инструкции по применению. Инструкции могут быть предусмотрены отдельно от любой ёмкости, но все же содержатся в наборе. В альтернативном варианте инструкции могут быть расположены на ёмкости, например, на внешней поверхности или на внутренней поверхности.

Композиция по данному изобретению может быть упакована по отдельности в одном наборе, что позволяет одновременное введение двух композиций, или оба компонента могут быть упакованы в различных наборах.

В одном варианте осуществления изобретения адапаленовая и миноциклиновая композиции для наружного применения упакованы отдельно и смешиваются вместе в процессе дозирования.

Компоненты набора могут быть в виде отдельных запечатанных емкостей, например, бутылок, банок, флаконов, ампул, пробирок и пакетиков, причем две ёмкости, как правило, упаковываются вместе в форме набора. Набор может включать в себя инструкцию о том, как смешать готовый препарат.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть применимы для лечения акне, например, случаев юношеских угрей от умеренной до тяжелой степени. Один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения у пациента акне, например, юношеских угрей, включающий в себя наружное нанесение на пациента фармацевтической композиции по данному изобретению. В одном варианте осуществления изобретения применяется терапевтически эффективное количество указанной фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция наносится наружно ежедневно, например, один раз или несколько раз в день, например, один раз в день, два раза в день или три раза в день.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения нарушения кератинизации у пациента, включающий в себя наружное нанесение на пациента фармацевтической композиции по данному изобретению. Нарушения кератинизации включают в себя, но не ограничиваются ими: конглобатные акне, келоидный фолликулит на задней части шеи, вызываемые медикаментами угреподобные образования, рецидивирующие потничные акне, некротические акне, акне новорожденных, предменструальные акне, связанные с характером работы акне, акне розовые, старческие акне, акне от солнца, юношеские угри, комедональные акне, полиморфные акне, узелково-кистозные акне или вторичные акне, например, акне от солнца. В одном варианте осуществления изобретения воспаленные очаговые поражения (например,

возникающие из-за юношеских угрей) лечат с использованием указанной композиции для наружного применения по данному изобретению.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения акне, включающий в себя наружное нанесение гелевой композиции, включающей в себя комбинацию фиксированных доз, содержащую от около 0,1% до около 0,3 % мас./мас. адапалена или его фармацевтически приемлемой соли, от около 0,1 до около 10 % мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 10 до около 99% по массе неводного растворителя или его смесей и от около 0,05 до около 80% по массе гелеобразующего агента.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения нарушения кератинизации у пациента, включающий в себя наружное нанесение на пациента фармацевтической композиции по данному изобретению. Нарушения кератинизации включают в себя, но не ограничиваются ими: конглобатные акне, келоидный фолликулит на задней части шеи, вызываемые медикаментами угреподобные образования, рецидивирующие потничные акне, некротические акне, акне новорожденных, предменструальные акне, связанные с характером работы акне, акне розовые, старческие акне, акне от солнца, юношеские угри, комедональные акне, полиморфные акне, узелково-кистозные акне или вторичные акне, например, акне от солнца.

В другом варианте осуществления данное изобретение представляет собой способ изготовления фармацевтической композиции для наружного применения, включающий в себя:

- a. нагревание неводного растворителя или его смеси при температуре около 70-75°C;
- b. добавление гелеобразующего агента к нагретой смеси и гомогенизацию смеси в течение около 10 мин;
- c. добавление адапалена к вышеуказанной смеси и гомогенизацию с образованием однородной смеси;
- d. добавление миноциклина, диспергированного в минеральном масле, к адапаленовой смеси и смешивание обоих компонентов с образованием однородной дисперсии.

#### ПРИМЕРЫ

Чтобы дополнительно проиллюстрировать изобретение, предложены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры приведены с иллюстративной целью и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

#### Пример 1: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида

Таблица 1

Ингредиенты	% мас./мас.
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Хлорид магния	0,1-3
Сульфит натрия	0,1-0,2
Акриламид/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимер/изогексадекан/полисорбат 80	2-4

Очищенная вода	90-95
----------------	-------

**Способ изготовления:**

1. Хлорид магния растворяют в воде при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 10 мин. до получения визуально определяемого прозрачного раствора.
2. К вышеуказанному раствору добавляют сульфит натрия при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 20 мин. с получением прозрачного раствора.
3. Миноциклина гидрохлорид добавляют к раствору, образованному на стадии 2, при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20-30 мин.
4. Адапален добавляют к вышеуказанной смеси при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20-30 мин. и полученную смесь гомогенизируют с получением однородной дисперсии.
5. Акриламид/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимер/изогексадекан/полисорбат 80 добавляют к смеси, образованной на стадии (4), и гомогенизируют в течение около 30 мин. с получением однородной гелевой дисперсии.

**Пример 2: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида**

Таблица 2

Ингредиенты	% мас./мас.
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Хлорид магния	0,1-3
Сульфит натрия	0,1-0,2
Пропиленгликоль	4-10
Глицерин	4-10
Акриламид/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимер/изогексадекан/полисорбат 80	2-4
Очищенная вода	70-85

**Способ изготовления:**

1. Хлорид магния растворяют в очищенной воде при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 10 минут до получения визуально определяемого прозрачного раствора.
2. К вышеуказанному раствору добавляют сульфит натрия при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 20 мин. с получением прозрачного раствора.
3. Миноциклина гидрохлорид добавляют к раствору, образованному на стадии (2), при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20-30 мин., чтобы обеспечить полное растворение лекарственного вещества в растворителе.
4. Адапален диспергируют в системе растворителей, содержащей глицерин и пропиленгликоль, при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20 мин. с получением однородной дисперсии АФИ (активного фармацевтического ингредиента).

5. Адапаленовую дисперсию затем добавляет к раствору смеси, образованной на стадии (3), при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20-30 мин.
6. Акриламид/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимер/изогексадекан/полисорбат 80 добавляют к смеси, образованной на стадии (5), и гомогенизируют в течение около 30 мин. с получением однородной гелевой дисперсии.

**Пример 3: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида**

Таблица 3

<b>Ингредиенты</b>	<b>% мас./мас.</b>
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Хлорид магния	0,1-3
Сульфит натрия	0,1-0,2
Пропиленгликоль	4-10
Глицерин	4-10
Гиалуронат натрия	1-2,5
Очищенная вода	70-85

**Способ изготовления:**

1. Хлорид магния растворяют в очищенной воде при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 10 минут до получения визуально определяемого прозрачного раствора.
2. К вышеуказанному раствору добавляют сульфит натрия при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 20 мин. с получением прозрачного раствора.
3. Миноциклина гидрохлорид добавляют к раствору, образованному на стадии (2), при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20-30 мин., чтобы обеспечить полное растворение лекарственного вещества в растворителе.
4. Добавляют гиалуронат натрия и диспергируют в раствору смеси, образованной на стадии (3), при перемешивании при 1000-2000 об./мин. в течение около 30-60 мин. с получением прозрачного геля желтого цвета.
5. Адапален диспергируют в системе растворителей, содержащей глицерин и пропиленгликоль, при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20 мин. с получением однородной дисперсии АФИ.
6. Адапаленовую дисперсию затем добавляют к смеси раствора, образованного на стадии (4), и гомогенизируют в течение около 20-30 мин. с получением однородной гелевой дисперсии.

**Пример 4: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида**

Таблица 4

<b>Ингредиенты</b>	<b>% мас./мас.</b>
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Хлорид магния	0,1-3



Сульфит натрия	0,1-0,2
Пропиленгликоль	4-10
Глицерин	4-10
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,5-1,5
Очищенная вода	70-85

**Способ изготовления:**

1. Хлорид магния растворяют в очищенной воде при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 10 минут до получения визуально определяемого прозрачного раствора.
2. К вышеуказанному раствору добавляют сульфит натрия при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 20 мин. с получением прозрачного раствора.
3. Миноциклина гидрохлорид добавляют к раствору, образованному на стадии (2), при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20-30 мин., чтобы обеспечить полное растворение лекарственного вещества в растворителе.
4. Гидроксипропилметилцеллюлозу добавляют в растворную смесь, образованную на стадии (3), при перемешивании при 1000-2000 об./мин. в течение около 30-60 мин. с получением прозрачного геля желтого цвета.
5. Адапален диспергируют в системе растворителей, содержащей глицерин и пропиленгликоль, при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20 мин. с получением однородной дисперсии АФИ.
6. Адапаленовую дисперсию затем добавляют к смеси раствора, образованного на стадии (4), и гомогенизируют в течение около 20-30 мин. с получением однородной гелевой дисперсии.

**Пример 5: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида**

Таблица 5

Ингредиенты	% мас./мас.
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Хлорид магния	0,1-3
Сульфит натрия	0,1-0,2
Пропиленгликоль	4-10
Глицерин	4-10
Гидроксиэтилцеллюлоза	1-1,75
Очищенная вода	70-85

**Способ изготовления:**

1. Хлорид магния растворяют в очищенной воде при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 10 минут до получения визуально определяемого прозрачного раствора.
2. К вышеуказанному раствору добавляют сульфит натрия при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 20 мин. с получением прозрачного раствора.

3. Миноциклина гидрохлорид добавляют к раствору, образованному на стадии (2), при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20-30 мин., чтобы обеспечить полное растворение лекарственного вещества в растворителе.
4. Гидроксиэтилцеллюлозу добавляют к растворной смеси, образованной на стадии (3), при перемешивании при 1000-2000 об./мин. в течение около 30-60 мин. с получением прозрачного геля желтого цвета.
5. Адапален диспергируют в системе растворителей, содержащей глицерин и пропиленгликоль, при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20 мин. с получением однородной дисперсии АФИ.
6. Адапаленовую дисперсию затем добавляют к смеси раствора, образованного на стадии (4), и гомогенизируют в течение около 20-30 мин. с получением однородной гелевой дисперсии.

#### **Пример 6: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида**

Таблица 6

<b>Ингредиенты</b>	<b>% мас./мас.</b>
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Магния хлорида гексагидрат	0,1 - 10
Сульфит натрия	0,1 -1,0
Пропиленгликоль	2-20
Глицерин	2-15
Гиалуронат натрия	1-10
Очищенная вода	70-85

#### **Способ изготовления:**

##### **Получение адапаленового водного геля:**

1. Хлорид магния растворяют в очищенной воде при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 10-20 мин. до получения визуально определяемого прозрачного раствора.
2. К вышеуказанному раствору добавляют сульфит натрия при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение около 10-30 мин. с получением прозрачного раствора.
3. Добавляют гиалуронат натрия и диспергируют в растворной смеси, образованной на стадии (2), при перемешивании при 1000-2000 об./мин. в течение около 30-60 мин. с получением прозрачного геля желтого цвета.
4. Адапален диспергируют в системе растворителей, содержащей глицерин и пропиленгликоль, при перемешивании при 500-1000 об./мин. в течение 20-30 мин. с получением однородной дисперсии АФИ.
5. Адапаленовую дисперсию затем добавляют к гелю, образованному на стадии (3), и гомогенизируют в течение около 20-30 мин. с получением однородной гелевой дисперсии.

##### **Наполнение флаконов порошком миноциклина гидрохлорида:**

1. Порошком миноциклина гидрохлорида наполняют флаконы объёмом 5 мл.

#### Упаковка обоих препаратов:

1. Адапаленовый водный гель и порошок миноциклина гидрохлорида упаковывают отдельно и смешивают вместе непосредственно перед введением или в процессе введения.

#### Дозирование:

1. Обозначенное количество очищенной воды добавляют во флакон до полного растворения миноциклина гидрохлорида. При необходимости добавляют дополнительное количество очищенной воды для дальнейшего растворения миноциклина гидрохлорида.
2. Раствор миноциклина гидрохлорида, полученный на стадии (1), добавляют к адапаленовому гелю и перемешивают в течение около 1-2 мин. для получения готового смешанного продукта.

#### Пример 7: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида

Таблица 7

Ингредиенты	% мас./мас.
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Циклометикон	5-13
Лёгкое минеральное масло	4-15
Пчелиный воск или шелковистый воск	1-3
Цетостеариловый спирт	1-8
Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона	55-85

#### Способ изготовления

1. Циклометикон, пчелиный воск/шелковистый воск 10, цетостеариловый спирт добавляют в ёмкость из нержавеющей стали и нагревают до 70-75°C.
2. Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона добавляют к вышеуказанной смеси и гомогенизируют в течение около 10 мин.
3. К вышеуказанной смеси добавляют адапален и полученную смесь гомогенизируют при температуре (70-75°C) в течение около 15 мин. с образованием гомогенизированной фазы (I).
4. В отдельной ёмкости нагревают минеральное масло до 40-45°C и миноциклина гидрохлорид диспергируют в минеральном масле при постоянном перемешивании с получением гомогенизированной фазы (II).

- Гомогенизированную фазу (II), образованную на стадии (4), добавляют к фазе (I), образованной на стадии (3), и обе фазы смешивают вместе в течение около 20 минут с получением однородной гелевой дисперсии.

**Пример 8: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида**

Таблица 8

<b>Ингредиенты</b>	<b>% мас./мас.</b>
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Циклометикон	5-13
Лёгкое минеральное масло	4-15
Цетостеариловый спирт	1-8
Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона	55-85

**Способ изготовления**

- Циклометикон, цетостеариловый спирт добавляют в ёмкость из нержавеющей стали и нагревают до 70-75°C.
- Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона добавляют к вышеуказанной смеси и температуру ёмкости поддерживают при 70-75°C. Смесь гомогенизируют в течение около 10 мин. с получением прозрачного геля.
- Адапален добавляют к вышеуказанной смеси и полученную смесь гомогенизируют при температуре 50-55°C в течение около 15 минут с образованием гомогенизированной фазы (I).
- В отдельной ёмкости нагревают минеральное масло до 40-45°C и Миноциклина гидрохлорид диспергируют в минеральном масле при постоянном перемешивании в течение около 20-30 минут с получением гомогенизированной фазы (II).
- Гомогенизированную фазу (II), образованную на стадии (4), добавляют к фазе (I), образованной на стадии (3), и обе фазы смешивают вместе в течение около 20 минут. Перемешивание продолжают до получения однородной гелевой дисперсии.

**Пример 9: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида**

Таблица 9

<b>Ингредиенты</b>	<b>% мас./мас.</b>
Адапален	0,1-0,3

Миноциклина гидрохлорид	1-4
Циклометикон	5-13
Лёгкое минеральное масло	4-15
Пчелиный воск или шелковистый воск	1-3
Изопропилмирикат	1-5
Цетостеариловый спирт	1-8
Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона	55-85

### Способ изготовления

1. Циклометикон, пчелиный воск/шелковистый воск 10, цетостеариловый спирт добавляют в ёмкость из нержавеющей стали и нагревают до 70-75°C.
2. Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона добавляют к вышеуказанной смеси и температуру ёмкости поддерживают при 70-75°C. Смесь гомогенизируют в течение около 10 минут с получением прозрачного геля.
3. Адапален добавляют к вышеуказанной смеси и полученную смесь гомогенизируют при температуре 50-55°C в течение около 15 минут с образованием гомогенизированной фазы (I).
4. В отдельной ёмкости нагревают минеральное масло до 40-45°C и миноциклина гидрохлорид диспергируют в минеральном масле при постоянном перемешивании в течение около 20-30 минут с получением гомогенизированной фазы (II).
5. Гомогенизированную фазу (II), образованную на стадии (4), добавляют к фазе (I), образованной на стадии (3), и обе фазы смешивают вместе и указанную смесь гомогенизируют в течение около 20 минут с получением однородной гелевой дисперсии.
6. Изопропилмирикат нагревают до 40-45°C в отдельной ёмкости и затем добавляют к однородной гелевой дисперсии, образованной на стадии 5, в условиях гомогенизации при 40-45°C. Перемешивание продолжают в течение около 5-10 минут с получением готовой однородной гелевой дисперсии.

### Пример 10: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида

Таблица 10

Ингредиенты	% мас./мас.
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Циклометикон	5-13
Лёгкое минеральное масло	4-15
Изопропилмирикат	1-5
Цетостеариловый спирт	1-8
Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона	55-85

### Способ изготовления

1. Циклометикон и цетостеариловый спирт добавляют в ёмкость из нержавеющей стали и нагревают до 70-75°C.
2. Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона добавляют к вышеуказанной смеси и температуру ёмкости поддерживают при 70-75°C. Смесь гомогенизируют в течение около 10 минут с получением прозрачного геля.
3. Адапален добавляют к вышеуказанной смеси и полученную смесь гомогенизируют при температуре 50-55°C в течение около 15 минут с образованием гомогенизированной фазы (I).
4. В отдельной ёмкости нагревают минеральное масло до 40-45°C и миноциклина гидрохлорид диспергируют в минеральном масле при постоянном перемешивании в течение около 20-30 минут с получением гомогенизированной фазы (II). Температуру поддерживают при 40-45°C.
5. Гомогенизированную фазу (II), образованную на стадии (4), добавляют к фазе (I), образованной на стадии (3). Обе фазы смешивают вместе при 5000-6000 об./мин. и температуру в ёмкости поддерживают при около 40-45°C. Смесь гомогенизируют в течение около 20 минут. Для получения однородной гелевой дисперсии перемешивание продолжают до тех пор, пока температура не достигнет 28-32°C.
6. Изопропилмиририлат нагревают до 40-45°C в отдельной ёмкости и затем добавляют к однородной гелевой дисперсии, образованной на стадии (5), в условиях гомогенизации при 40-45°C. Для получения готовой однородной гелевой дисперсии перемешивание продолжают в течение около 5-10 минут до тех пор, пока температура не достигнет 28-32°C.

### Пример 11: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида

Таблица 11

Ингредиенты	% мас./мас.
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Циклометикон	5-13
Лёгкое минеральное масло	4-15
Пчелиный воск	1-3
Изопропилмиририлат	1-5
Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона	55-85

### Способ изготовления

1. Циклометикон и пчелиный воск добавляют в ёмкость из нержавеющей стали и смесь нагревают до 70-75°C.
2. Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона добавляют к вышеуказанной смеси и температуру ёмкости поддерживают при 70-75°C. Смесь гомогенизируют в течение около 10 минут с получением прозрачного геля.

3. Адапален добавляют к вышеуказанной смеси и полученную смесь гомогенизируют при температуре 50-55°C в течение около 15 минут с образованием гомогенизированной фазы (I).
4. В отдельной ёмкости нагревают минеральное масло до 40-45°C и миноциклина гидрохлорид диспергируют в минеральном масле при постоянном перемешивании в течение около 20-30 минут с получением гомогенизированной фазы (II). Температуру поддерживают при 40-45°C.
5. Гомогенизированную фазу (II), образованную на стадии (4), добавляют к фазе (I), образованной на стадии (3). Обе фазы смешивают вместе при 5000-6000 об./мин. и температуру в ёмкости поддерживают при около 40-45°C. Смесь гомогенизируют в течение около 20 минут. Для получения однородной гелевой дисперсии перемешивание продолжают до тех пор, пока температура не достигнет 28-32°C.
6. Изопропилмиристат нагревают до 40-45°C в отдельной ёмкости и затем добавляют к однородной гелевой дисперсии, образованной на стадии (5), в условиях гомогенизации при 40-45°C. Для получения готовой однородной гелевой дисперсии перемешивание продолжают в течение около 5-10 минут до тех пор, пока температура не достигнет 28-32°C.

#### Пример 12: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида

Таблица 12

Ингредиенты	% мас./мас.
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Циклометикон	5-13
Лёгкое минеральное масло	4-15
Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона	55-85

#### Способ изготовления

1. Циклометикон добавляют в ёмкость из нержавеющей стали и нагревают до 70-75°C.
2. Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона добавляют к вышеуказанной смеси и температуру ёмкости поддерживают при 70-75°C. Смесь гомогенизируют в течение около 10 минут с получением прозрачного геля.
3. Адапален добавляют к вышеуказанной смеси и полученную смесь гомогенизируют при 50-55°C в течение около 15 минут с образованием гомогенизированной фазы (I).
4. В отдельной ёмкости нагревают минеральное масло до 40-45°C и миноциклина гидрохлорид диспергируют в минеральном масле при постоянном перемешивании в течение около 20-30 минут с получением гомогенизированной фазы (II). Температуру поддерживают при 40-45°C.
5. Гомогенизированную фазу (II), образованную на стадии (4), добавляют к фазе (I), образованной на стадии (3). Обе фазы смешивают вместе при 5000-6000 об./мин. и температуру в ёмкости поддерживают при около 40-45°C. Смесь гомогенизируют в течение около 20 минут. Для получения

однородной гелевой дисперсии перемешивание продолжают до тех пор, пока температура не достигнет 28-32°C.

### Пример 13: Препарат из адапалена/миноциклина гидрохлорида

Таблица 13

Ингредиенты	% мас./мас.
Адапален	0,1-0,3
Миноциклина гидрохлорид	1-4
Циклометикон	5-13
Лёгкое минеральное масло	4-15
Цетостеариловый спирт	1-8
Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона	55-85

#### Способ изготовления

1. Циклометикон и цетостеариловый спирт добавляют в ёмкость из нержавеющей стали и нагревают до 70-75°C.
2. Сшитый полимер циклопентасилоксана и диметикона добавляют к вышеуказанной смеси и температуру ёмкости поддерживают при 70-75°C. Смесь гомогенизируют в течение около 10 минут с получением прозрачного геля.
3. Адапален добавляют к вышеуказанной смеси и полученную смесь гомогенизируют при 50-55°C в течение около 15 минут с образованием гомогенизированной фазы (I).
4. В отдельной ёмкости нагревают минеральное масло до 40-45°C и Миноциклина гидрохлорид диспергируют в минеральном масле при постоянном перемешивании в течение около 20-30 минут с получением гомогенизированной фазы (II). Температуру поддерживают при 40-45°C.
5. Гомогенизированную фазу (II), образованную на стадии (4), добавляют к фазе (I), образованной на стадии (3). Обе фазы смешивают вместе при 5000-6000 об./мин. и температуру в ёмкости поддерживают при около 40-45°C. Для получения однородной гелевой дисперсии смесь гомогенизируют в течение около 20 минут, перемешивание продолжают до тех пор, пока температура не достигнет 28-32°C.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая адапален или его фармацевтически приемлемую соль и миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанная композиция является композицией для наружного применения.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой комбинацию фиксированных доз из адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция для наружного применения имеет форму крема, геля, лосьона, мази, линимента, пасты, эмульсии типа «масло в воде», эмульсии типа «вода в масле» и пены.
4. Фармацевтическая композиция для наружного применения по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет форму геля.
5. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что указанная композиция является водной фармацевтической композицией.
6. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что указанная композиция является неводной фармацевтической композицией.
7. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что адапален присутствует в количестве от около 0,1% до около 1% мас./мас., а миноциклин присутствует в количестве от около 0,01 до около 20% мас./мас.
8. Фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит одно или большее количество фармацевтических вспомогательных веществ, выбранных из соединения магния, растворителя, гелеобразующего агента, консерванта, буферного агента, усилителя проникновения, регулятора pH, смягчителя, увлажнителя, антиоксиданта и хелатирующих агентов, при этом указанная композиция является стабильной композицией.
9. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит одно или большее количество фармацевтических вспомогательных веществ, выбранных из растворителя, гелеобразующего агента, консерванта, буферного агента, усилителя проникновения, регулятора pH, смягчителя, увлажнителя, антиоксиданта и хелатирующих агентов.
10. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что 4-эпиминоциклин составляет не более чем 3% по массе от всех примесей при хранении при 40°C и относительной влажности 75% в течение одного месяца.

11. Фармацевтическая композиция по любому из п.8 или 9, отличающаяся тем, что гелеобразующий агент включает в себя один или большее количество из указанных: полимер целлюлозы, производное целлюлозы, сшитые полимеры акриловой кислоты (акриламид/натрия акрилоилдиметилтаурата сополимер/изогексадекан/полисорбат 80), поливиниловый спирт, полоксамер, полисахариды, поливинилпирролидон и камеди.
12. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что соединение магния включает в себя один или большее количество из указанных: хлорид магния, ацетат магния, сульфат магния, карбонат магния и глюконат магния, гексагидрат хлорида магния.
13. Фармацевтическая композиция по п. 12, отличающаяся тем, что соединение магния присутствует в количестве от около 0,1 до около 15% по массе.
14. Способ лечения акне, включающий в себя наружное нанесение фармацевтической композиции из адапалена или его фармацевтически приемлемой соли и миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли.
15. Фармацевтическая композиция для наружного применения, содержащая:
  - a. от около 0,01 до около 1,0% мас./мас. адапалена;
  - b. от около 0,01 до около 20% мас./мас. миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли;
  - c. от около 10 до около 99% по массе неводного растворителя или смесей неводных растворителей;
  - d. от около 0,05 до около 75% мас./мас. гелеобразующего агента;при этом указанная композиция для наружного применения имеет вязкость в диапазоне от около 100 до около 12000 сП.
16. Фармацевтическая композиция для наружного применения, содержащая:
  - a. от около 0,1% до около 0,3% адапалена;
  - b. от около 1,0 до около 10% мас./мас. миноциклина;
  - c. около 40-70% гелеобразующего агента;
  - d. от около 10% до около 40% неводного растворителя;при этом концентрация 4-эпиминоциклина составляет не более чем 3% при хранении при 40°C/75% относительной влажности в течение одного месяца, как определено методом ВЭЖХ-анализа.
17. Способ изготовления фармацевтической композиции для наружного применения, включающий в себя:
  - a. нагревание неводного растворителя или смесей неводных растворителей при температуре около 70-75°C;
  - b. добавление гелеобразующего агента к нагретой смеси и гомогенизацию смеси в течение около 10 мин.;
  - c. добавление адапалена к вышеуказанной смеси и гомогенизацию с образованием однородной смеси;

- d. добавление миноциклина, диспергированного в минеральном масле, к адапаленовой смеси и смешивание обоих компонентов с образованием однородной дисперсии.