

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092965 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.04.08(22) Дата подачи заявки  
2019.05.30(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/06* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/14* (2017.01)(54) СПОСОБ И ПРЕПАРАТ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ВРЕМЕНИ ЗАДЕРЖКИ  
ПРОНИКНОВЕНИЯ В КОЖУ РОФЛУМИЛАСТА

(31) 62/680,203; 62/742,644

(32) 2018.06.04; 2018.10.08

(33) US

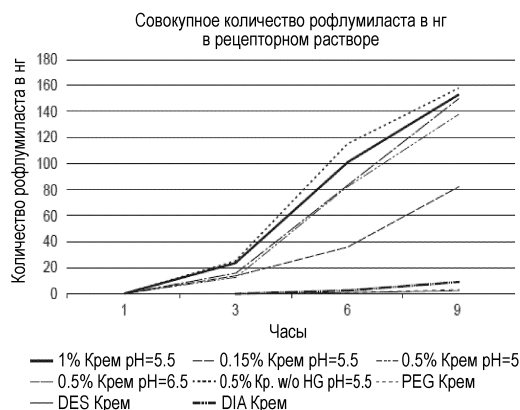
(86) PCT/US2019/034640

(87) WO 2019/236374 2019.12.12

(88) 2020.01.16

(71) Заявитель:  
АРКБЮТИС, ИНК. (US)(72) Изобретатель:  
Осборн Дэвид В. (US)(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Уменьшение временных задержек проникновения в кожу повысит биодоступность композиции, содержащей рофлумиласт, при местном применении. Более короткая временная задержка проникновения в кожу обеспечивает более быстрое начало ослабления заболевания и более стабильную биодоступность, поскольку препарат меньше подвергается переносу на одежду или на других людей. Временная задержка проникновения в кожу для рофлумиласта может быть уменьшена путем составления композиции, содержащей рофлумиласт, с pH в диапазоне от 4,0 до 6,5, и/или путем объединения рофлумиласта со смесью эмульгаторов, содержащей цетеариловый спирт, дицетилфосфат и цетет-10 фосфат.



A1

202092965

202092965

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566346EA/032

### СПОСОБ И ПРЕПАРАТ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ВРЕМЕНИ ЗАДЕРЖКИ ПРОНИКНОВЕНИЯ В КОЖУ РОФЛУМИЛАСТА

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фармакокинетика представляет собой исследование поведения лекарственного средства в организме пациента во времени. Для определения фармакокинетики лекарственного средства используются четыре фазы: абсорбция, распределение, метаболизм и выведение. Абсорбция, после местного применения, представляет собой процесс перемещения лекарственного средства от места применения через один или несколько клеточных мембранных барьеров в кровоток. Абсорбция лекарственного средства для местного применения является важной для дерматологического лечения и для местного применения системных лекарственных средств. После местного применения, лекарственные средства должны сначала абсорбироваться кожей. Метаболизм лекарственного средства может происходить в коже, или лекарственное средство может попасть в системный кровоток до того, как метаболизируется. После того, как лекарственное средство, вводимое местно, попадает в системный кровоток, его преобразование аналогично преобразованию препаратов, вводимых системно. Концентрации лекарственного средства, которые достигают целевого участка после местного применения, сильно зависят от характеристик как самого лекарственного средства, так и его композиции, а также от особенностей кожи пациента.

Здоровая кожа свиньи или человека будет абсорбировать фармацевтически активный ингредиент из наносимого местно полутвердого вещества достаточно предсказуемым образом. После начала воздействия соединения на кожу, совокупный приток в кожу находится в зависимости от времени, как показано на фигуре 1(a), тогда как отток того же соединения в сосудистую сеть находится в зависимости от времени, показанном на фигуре 1(b). Скорость притока начинается с более высокого уровня, поскольку первоначально в коже отсутствует соединение, или, конкретнее, отсутствует лекарственное средство в межклеточных пространствах рогового слоя эпидермиса. Более высокая скорость притока обусловлена тем, что концентрация лекарственного средства в нелетучем продукте достигает максимальной концентрации при первоначальном дозировании полутвердого средства для местного применения, что приводит к максимальной термодинамической движущей силе притока лекарственного средства в кожу. В этот момент отток в сосудистую сеть незначителен. Robinson определяет “временную задержку” следующим образом (P.J. Robinson, “Prediction-Simple Risk Models and Overview of Dermal Risk Assessment” Chapter 8, pages 203-229 in Dermal Absorption and toxicity Assessment edited by Michael S. Roberts and Kenneth A. Walters. Marcel Dekker, New York 1998 page 215): “Через некоторое время, лекарственное средство накапливается в коже, и отток в кровь увеличивается. В конечном итоге, в самой коже накапливается достаточно вещества для достижения устойчивого состояния, при котором приток в кожу

равен оттоку из кожи в сосудистую сеть. После такой “временной задержки”, которая зависит от соединения и может составлять час или больше, кривые (a) и (b) имеют одинаковый наклон (определяемый, главным образом, коэффициентом проникновения через кожу  $K_p$ ”). Следует отметить, что общее количество лекарственного средства, попавшего в кожу (приток), всегда больше, чем количество лекарственного средства, попавшего в сосудистую сеть (отток). Другими словами, кривая (a) на фиг. 1 всегда выше кривой (b). Коэффициент проникновения через кожу  $K_p$  может быть математически определен с использованием законов диффузии Фика, полученных Адольфом Фиком в 1855 году.

Для клинически значимого дозирования, при котором определенное количество полутвердого вещества для местного применения втирается в пораженную кожу, совокупный приток активного вещества в кожу (фиг. 2a) и отток активного вещества в сосудистую сеть (фиг. 2b) будут иметь существенно различную временную динамику. Поскольку продолжительность воздействия соединения ограничена, на кривой зависимости от времени для притока в кожу возникает горизонтальный участок/плато, сопровождаемый горизонтальным участком/плато в кривой оттока в сосудистую сеть. В случае применения однократной дозы, в конечном итоге, две линии плато станут параллельными с разницей в величине, представляющей процент применяемой поглощенной дозы. На практике, в случае, когда у пациента местно лечат кожное заболевание, вторая доза применяется до того, как кривая совокупного притока в кожу и кривая совокупного оттока в сосудистую сеть станут действительно параллельными. Однако строго придерживаются двух точек зрения на то, как местно применяемое фармацевтическое активное вещество проникает в кожу; 1) существует временная задержка между притоком в кожу и оттоком в сосудистую сеть и 2) количество лекарственного средства, поступающего в кожу, всегда больше, чем количество лекарственного средства, поступающего в сосудистую сеть. Эти два правила применяются к дозированию лекарственных средств человеку или млекопитающему *ex vivo*, *in vitro* или *in vivo* с использованием клинически значимого финитного дозирования или инфинитного дозирования, используемых в экспериментах мембранной диффузии *in vitro*.

Для лучшего понимания первого выше указанного аспекта местного проникновения через кожу, следует отметить, что временная задержка между проникновением в кожу и оттоком в сосудистую сеть, определенная посредством теста проникновения *in vitro* (IVPT), может быть значительно меньше по сравнению с временной задержкой в отношении активного ингредиента для достижения измеримых концентраций в крови в фармакокинетическом (PK) исследовании. Для IVPT, иссеченную человеческую кожу разрезают на глубину 200-600 микрометров, что обеспечивает интактный роговой слой и кожный барьер, но срезают нижнюю дерму, которая находится ниже сети сосудистой системы кожи, которая удаляет активные вещества из кожи, то есть осуществляется сосудистый отток. Кожу срезают с помощью дерматома и размещают на диффузионной ячейке, что позволяет дозировать препарат в роговой слой и отбирать

образец рецепторного раствора, контактирующего с поверхностью среза дермы. Контрольный момент времени, когда измеряемые концентрации активного вещества появляются в растворе рецептора, можно экстраполировать для вычисления временной задержки, исходя из предположения, что временная динамика пассивной диффузии через роговой слой эпидермиса, эпидермис и верхний слой дермы одинакова для иссеченной кожи и для интактной кожи субъекта, которому местно вводят дозу. Для фармакокинетического исследования, после того, как активное вещество попало в сосудистую сеть и начался отток из кожи, активное вещество, посредством различных механизмов, разбавляется или удаляется из крови до концентраций ниже предела обнаружения биоаналитическим методом. Так как взятие образца для фармакокинетического исследования выполняется удаленно от места нанесения продукта (нанесение дозы осуществляется на спину, однако забор крови осуществляется из руки), первоначальный отток разбавляется объемом крови исследуемого субъекта (млекопитающего или человека). Затем отток лекарственного средства из кожи в сосудистую сеть подвергнется распределению в тканях, метаболизму и выведению, характерным для лекарственного средства, дополнительно задерживая обнаружение в крови и увеличивая временную задержку. Эти фармакокинетические параметры, такие как объем распределения и период полувыведения лекарственного средства, характеризуются использованием внутривенного дозирования лекарственного средства и сравниваются с результатами после местного применения для определения биодоступности дерматологического препарата для местного применения. (M.S. Roberts and K.A. Walters, "The Relationship Between Structure and Barrier Function of Skin" Chapter 1, pages 1-42 in *Dermal Absorption and toxicity Assessment* edited by Michael S. Roberts and Kenneth A. Walters. Marcel Dekker, New York 1998 page 21). Таким образом, временная задержка, измеренная с помощью IVPT, меньше, чем временная задержка, измеренная в фармакокинетических экспериментах, потому что для достижения измеримых уровней активного вещества в крови всегда требуется больше времени, чем для его диффузии в кожу на глубину, необходимую для достижения сосудистой сети для оттока из кожи.

Как указано выше в цитате Робинсона (Robinson), хорошо известно, что временная задержка зависит от соединения, проникающего через кожу, и может составлять час и больше. Также хорошо известно, что усилители проникновения в кожу (ссылка Osborne & Henke), вспомогательные вещества в сочетании с фармацевтическим активным веществом для создания продукта для местного применения, могут оказывать влияние на временную задержку, а также увеличивать количество активного вещества, пересекающего роговой слой эпидермиса. По этой причине ученые, которые разрабатывают фармацевтические продукты для местного применения, часто используют IVPT для скрининга нескольких препаратов-прототипов, чтобы выбрать конечную композицию для проведения доклинических и клинических исследований, необходимых для проведения дерматологического продукта через процесс утверждения. Во время разработки рофлумапта для местного применения для лечения воспалительных состояний кожи

было обнаружено, что рофлумиласт, растворенный в препарате для местного применения, содержащем эмульгатор (причем препарат имеет значение рН в диапазоне от 4,0 до 6,5), имеет, применительно к живому млекопитающему, неожиданно короткую временную задержку, меньше 1 часа.

Рофлумиласт и его синтез описаны в патенте США 5712298 (“патент ’298”), включенном в настоящий документ посредством ссылки (\*, если не указано иное, все ссылки, включенные в настоящий документ посредством ссылки, включены полностью для всех целей). Давно признано, что фармацевтические соединения, обладающие свойствами ингибирования фосфодиэстеразы (PDE), такие как рофлумиласт, применяются для лечения псориаза и атопического дерматита (патент ’298, графа 11, строки 52-61) и других хронических воспалительных и аллерген-индуцированных дерматозов. Для лечения таких дерматозов описаны эмульсии, суспензии, гели или растворы рофлумиласта для местного применения (патент ’298, графа 12, строки 37-64).

Было обнаружено, что местное применение эффективных фармакологических средств для лечения кожных заболеваний, таких как рофлумиласт, обеспечивает превосходную доставку, меньшее системное воздействие и большую простоту применения для пациентов. Молекулярная структура соединения, в конечном итоге, определяет способность лекарственного средства проникать через эпителий ткани, на которую наносится препарат. При местном нанесении на кожу, выбор компонентов препарата определяется максимальным кожным проникновением, которого может достичь разработчик препарата. Кремы, лосьоны, гели, мази и пены являются лишь некоторыми из наиболее известных форм продуктов для местного применения, которые содержат активные фармацевтические ингредиенты (API) для нанесения на кожу.

Способность растворенного активного ингредиента проникать через барьер кожи определяется его молекулярной структурой. Хорошо известная взаимосвязь между молекулярной структурой и проникновением в кожу заключается в том, что увеличение молекулярной массы снижает скорость прохождения активного вещества через кожу (JD Vos, MM Meinardi, *Exp Dermatol.* 2000 Jun;9(3):165-9). Еще одна хорошо известная взаимосвязь заключается в том, что увеличение коэффициента распределения октанол/вода гидрофильного активного вещества сначала увеличивает скорость проникновения активного вещества в кожу, но затем снижает проникновение в кожу, когда активное вещество становится слишком липофильным, чтобы отделяться от рогового слоя эпидермиса и распределяться в нижние слои эпидермиса (D.W. Osborne and W.J. Lambert, *Prodrugs for Dermal Delivery*, K.B. Sloane ed., Marcel Dekker, New York 163-178 (1992)). Оптимальный коэффициент распределения октанол/вода обычно находится при значениях  $\log P$ , составляющих 2-3. Скорость проникновения активного ингредиента в живой эпидермис может быть дополнительно модифицирована в зависимости от композиции местно применяемого препарата. Конечная величина рН препарата может иметь решающее значение, поскольку растворенные ионизированные активные ингредиенты обычно не проникают через кожу так же эффективно, как

активные ингредиенты, которые не несут заряд. (N. Li, X. Wu, W. Jia, M.C. Zhang, F. Tan, and J Zhang. Drug Dev Indust Pharm 38(8)985-994). Функциональные ингредиенты, такие как усилители проникновения в кожу (D.W. Osborne и J.J. Henke, Pharmaceutical Technology 21 (11) 58-66 (1997)), могут добавляться в препарат для местного применения с целью увеличения проникновения в кожу. Для растворенного активного вещества в препарате для местного применения, чем ближе концентрация лекарственного средства к количеству активного вещества, необходимого для насыщения лекарственного препарата, тем больше термодинамическая движущая сила активного вещества для прохождения через кожу, то есть тем больше поток активного вещества через кожу. Научная литература дает разработчикам рекомендации по усилению проникновения через полярный путь, неполярный путь и межклеточный липидный путь или трансфолликулярное проникновение.

Метод уменьшения временных задержек проникновения в кожу повышает биодоступность рофлумиласта, вводимого местно, тем самым улучшая результаты лечения кожных заболеваний, подвергаемых местному лечению.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **фигуре 1** показана схематическая кривая притока (a) по сравнению с кривой беспрепятственного тока (b) после введения инфинитной дозы (на основе материалов Robinson).

На **фигуре 2** показана схематическая кривая притока (a) по сравнению с кривой беспрепятственного тока (b) после введения финитной дозы.

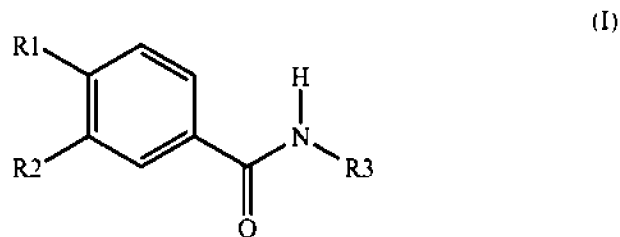
На **фигуре 3** показано, что пять кремов, содержащих Crodafos CES в качестве эмульгатора, имели измеряемые уровни рофлумиласта в рецепторном растворе через час после введения дозы. Эти кремы имели по существу одинаковые экстраполированные временные задержки в диапазоне 50-60 минут, что немного меньше 1 часа при доведении pH до значений от 5,0 до 6,5.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с настоящим изобретением было обнаружено, что поддержание местного применяемого рофлумиласта при значении pH в диапазоне 4,0-6,5 и/или объединение рофлумиласта со специфическими эмульгаторами обеспечивает временные задержки проникновения в кожу, составляющие меньше, чем один час. Неожиданно короткая временная задержка является важной, в частности, при местном лечении воспалительных заболеваний кожи, поскольку она не только обеспечивает более быстрое начало ослабления заболевания, но также обеспечивает более стабильную биодоступность активного вещества, поскольку рофлумиласт меньше времени находится на поверхности кожи, подвергаясь переносу на одежду или других людей.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рофлумиласт представляет собой соединение формулы (I)



где R1 представляет собой дифторметокси, R2 представляет собой циклопропилметокси и R3 представляет собой 3,5-дихлорпирид-4-ил.

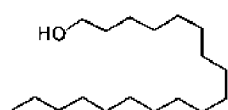
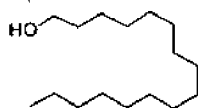
Это соединение имеет химическое название N-(3,5-дихлорпирид-4-ил)-3-циклопропилметокси-4-дифторметоксибензамид (МНН: рофлумиласт). Рофлумиласт можно получить способами, известными в данной области (например, см. патент '298 и заявку США № 14/075035).

Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля представляет собой соединение формулы (II)

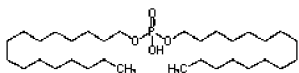


Смесь эмульгаторов - смесь цетеарилового спирта (CAS 67762 30 0), дикетилфосфата (CAS 2197 63 9) и цетет-10 фосфата (CAS 50643-20-4), который производится компанией Croda под торговым названием CRODAFOS™ CES. Эта коммерчески доступная смесь эмульгаторов представляет собой самоэмульгирующийся воск, состоящий преимущественно из воскообразного вещества - цетеарилового спирта (который представляет собой смесь цетилового спирта (C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O) и стеарилового спирта (C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>O)) в сочетании с 10-20% дикетилфосфата и 10-20% цетет-10 фосфата. Самоэмульгирующиеся воски образуют эмульсию при смешивании с водой. При добавлении CRODAFOS™ CES в воду, он самопроизвольно образует эмульсию, имеющую рН около 3. Раствор гидроксида натрия добавляется для повышения рН до желаемого значения.

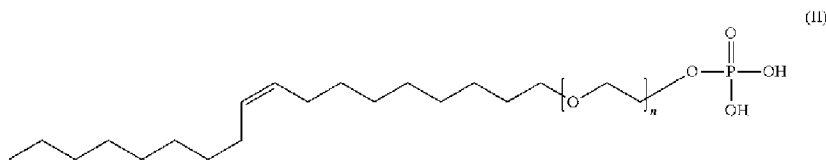
Цетиловый спирт



Стеариловый спирт



Дицетилфосфат



Цетет-10 фосфат

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям рофлумиласта со значением pH, доведенным до 4,0-6,5. В предпочтительном варианте осуществления рофлумиласт может смешиваться с моноэтиловым эфиром диэтиленгликоля (DEGEE, Gattefosse Tradename TRANSCUTOL®) и водой. Эта водная смесь DEGEE с установленным pH необязательно включает один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Можно использовать любую подходящую марку TRANSCUTOL®, включая TRANSCUTOL®P, TRANSCUTOL®HP, TRANSCUTOL®V и TRANSCUTOL®CG. В эту смесь DEGEE и воды могут быть добавлены вспомогательные вещества, и эта смесь может быть подвергнута дальнейшей обработке с образованием ряда лекарственных форм и сохранением растворенного или молекулярно диспергированного рофлумиласта в течение срока хранения лекарственного средства. В другом варианте осуществления гексиленгликоль может быть включен в композицию, содержащую рофлумиласт.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям рофлумиласта, смешанного с самоэмульгирующимися восковыми смесями цетеарилового спирта, дицетилфосфата и цетет-10 фосфата (Croda Tradename CRODAFOS™ CES) и воды со значением pH, установленным в диапазоне 4,0-6,5. Этот водный эмульгирующий воск на основе сложного фосфатного эфира с установленным значением pH необязательно включает один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Можно использовать любой подходящий тип CRODAFOS™, включая CRODAFOS™ CES-PA и CRODAFOS™ CS20A. К этой смеси самоэмульгирующегося на основе фосфатного эфира воска и воды могут добавляться вспомогательные вещества, а также эта смесь может подвергаться дальнейшей обработке с образованием ряда фармацевтических лекарственных форм и сохранением растворенного или молекулярно диспергированного рофлумиласта в течение срока хранения лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям рофлумиласта, смешанного с DEGEE и самоэмульгирующейся восковой смесью цетеарилового спирта, дицетилфосфата и цетет-10 фосфата и воды со значением pH, установленным в диапазоне 4,0-6,5.



Настоящее изобретение используется в частности в отношении препаратов для местного применения. Композиции фармацевтического препарата рофлумиласта для местного применения, которые могут быть основаны на смесях DEGEE и воды, определены в Фармакопее США (USP) <1151> и включают аэрозоли, пены, спреи, эмульсии (которые также могут называться кремами, лосьонами или мазями), гели (двухфазные или однофазные), жидкости, мази, пасты, шампуни, суспензии и системы. Они представляют собой типичные лекарственные формы, содержащие фармацевтически активные ингредиенты для местного применения у млекопитающих, включая человека.

Под местным применением понимается введение дозы препарата в кожу, волосы или ногти пациента, в отношении которого лечение фармацевтическим препаратом оказывает благоприятный эффект. “Местное” применение также может означать применение препарата к эпителию пациента для его локальной доставки. Оно включает, но этим не ограничивается, применение рофлумласта к глазу, уху, слизистой полости рта, слизистой влагалища, слизистой прямой кишки или уретре. Самое широкое определение местного применения может включать использование эпителия пациента в качестве пути введения для получения терапевтических системных уровней активного ингредиента. Это определение местного применения часто называют трансдермальной доставкой терапевтически активных ингредиентов.

Препараты рофлумиласта могут быть получены способами, известными в данной области (например, см. патент '298 и заявку США № 14/075035).

DEGEE часто составляет 10-30% (масса/масса), предпочтительно 15-20% (масса/масса) в препаратах для местного применения. Аналогичным образом, вода составляет около 20-90% (масса/масса) в препаратах для местного применения. Для смесей DEGEE и воды соотношение может составлять от 1:10 до 20:1. Предпочтительно соотношение DEGEE:вода составляет от 1:4 до 9:1 в препарате, содержащем рофлумиласт.

Обычно смеси DEGEE-вода можно использовать для растворения до 2,0% рофлумиласта (в готовом препарате) или предпочтительно до 0,5% рофлумиласта (в готовом препарате). Готовый препарат предпочтительно находится в одной из следующих форм:

Эмульсия типа “масло в воде”: продукт для местного применения может представлять собой эмульсию, содержащую дискретную гидрофобную фазу и непрерывную водную фазу, которая включает смесь DEGEE-вода и, необязательно, один или несколько полярных гидрофильных наполнителей, а также растворители, соразтворители, соли, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и другие компоненты. Эти эмульсии могут включать водорастворимые или набухающие в воде полимеры, которые способствуют стабилизации эмульсии.

Эмульсия типа “вода в масле”: композиции могут представлять собой препараты, в которых рофлумиласт включен в эмульсию, которая включает непрерывную гидрофобную фазу и водную фазу, которая включает смесь DEGEE-вода и, необязательно, один или несколько полярных гидрофильных носителей, а также соли или другие

компоненты. Эти эмульсии могут включать маслорастворимые или набухающие в масле полимеры, а также один или несколько эмульгаторов, которые способствуют стабилизации эмульсии.

Как для эмульсий типа “масло в воде”, так и для эмульсий типа “вода в масле” порядок добавления может иметь важное значение. Рофлумиласт может добавляться предварительно растворенным в непрерывной водной фазе, содержащей смесь DEGEE-вода. Аналогичным образом, рофлумиласт может быть предварительно растворен в дискретной гидрофобной фазе эмульсии, которую затем смешивают со смесью DEGEE-вода и необязательными гидрофильными наполнителями, не содержащими активный ингредиент. Рофлумиласт может быть предварительно растворен как в масляной фазе, так и в водной фазе эмульсии или добавлен предварительно растворенным в DEGEE или в смеси DEGEE-вода после образования эмульсии. Некоторые эмульсии претерпевают фазовую инверсию в определенном диапазоне температур во время охлаждения эмульсии. Таким образом, рофлумиласт может добавляться к эмульсии типа “вода в масле” при температуре выше температуры фазовой инверсии, при этом конечное лекарственное средство представляет собой эмульсию типа “масло в воде” при контролируемой комнатной температуре или наоборот.

Загущенные водные гели: эти системы включают смесь DEGEE-вода с растворенным рофлумиластом и, необязательно, одним или несколькими полярными гидрофильными носителями, такими как гексиленгликоль, которые загущены подходящими натуральными, модифицированными природными или синтетическими загустителями, описанными далее. Альтернативно, загущенные водные гели могут быть загущены с использованием подходящих полиэтоксилатных поверхностно-активных веществ с алкильной цепью или с использованием других неионных, катионных или анионных систем.

Загущенные водно-спиртовые гели: эти системы включают смесь DEGEE-вода-спирт с растворенным рофлумиластом и, необязательно, один или несколько полярных гидрофильных носителей, таких как гексиленгликоль, в качестве полярной фазы, которая загущена подходящими природными, модифицированными природными или синтетическими полимерами, например, такими как описаны ниже. Альтернативно, загущенные водно-спиртовые гели могут быть загущены с использованием подходящих полиэтоксилатных поверхностно-активных веществ с алкильной цепью или с использованием других неионных, катионных или анионных систем. Спирт может представлять собой этанол, изопропиловый спирт или другой фармацевтически приемлемый спирт.

Гидрофильная или гидрофобная мазь: композиции составлены на основе гидрофобных веществ (например, вазелин, загущенные или желированные нерастворимые в воде масла и т.п.) и, необязательно, содержат небольшое количество смеси ДЕГЭ-вода с растворенным рофлумиластом. Гидрофильные мази обычно содержат одно или несколько поверхностно-активных веществ или смачивающих веществ.

### Растворители

Композиции по настоящему изобретению могут включать один или несколько растворителей или соразтворителей для получения желаемого уровня растворимости активного ингредиента в препарате. Растворитель может также изменять проникновение в кожу или активность других вспомогательных веществ, содержащихся в продукте для местного применения. Растворители включают, но ими не ограничиваются, ацетон, этанол, бензиловый спирт, бутиловый спирт, диэтилсебацинат, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диизопропиладипат, диметилсульфоксид, этилацетат, изопропиловый спирт, изопропилизостеарат, изопропилмирилат, N-метилпирролидинон, пропиленгликоль и денатурированный спирт.

### Увлажняющие средства

Композиции по настоящему изобретению могут включать увлажнитель для повышения уровня гидратации. В отношении эмульсий, увлажнитель часто является компонентом дискретной или непрерывной гидрофобной фазы. Увлажнитель может быть гидрофильным веществом, включая увлажнители, или гидрофобным веществом, включая смягчающие вещества. Подходящие увлажнители включают, но ими не ограничиваясь: 1,2,6-гексантириол, 2-этил-1,6-гександиол, бутиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоль 200-8000, бутилстеарат, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, воск на основе цетиловых эфиров, цетилпальмитат, масло какао, кокосовое масло, циклометикон, диметикон, докозанол, этилгексилгидроксистеарат, жирные кислоты, глицерилизостеарат, глицериллаурат, глицерилмоностеарат, глицерилолеат, глицерилпальмитат, дистеарат гликоля, стеарат гликоля, изостеариновая кислота, изостеариловый спирт, ланолин, минеральное масло, лимонен, среднецепочечные триглицериды, ментол, миристиловый спирт, октилдодеканол, олеиновая кислота, олеиловый спирт, олеилолеат, оливковое масло, парафин, арахисовое масло, петролатум, Plastibase-50W и стеариловый спирт.

### Поверхностно-активные вещества и эмульгаторы

Композиции по настоящему изобретению могут необязательно включать одно или несколько поверхностно-активных веществ для эмульгирования композиции и обеспечения смачивания поверхности активных ингредиентов или вспомогательных веществ. Используемый в настоящем документе термин “поверхностно-активное вещество” означает амфифил (молекула, имеющая как полярные, так и неполярные участки, которые связаны ковалентно), способный снижать поверхностное натяжение воды и/или межфазное натяжение между водой и несмешивающейся жидкостью. Поверхностно-активные вещества включают, но ими не ограничиваются, алкиларилсульфонат натрия, Amerchol-SAB, лаурилсульфат аммония, PEG-6 эфиры масла косточек абрикоса, арлацель, хлорид бензалкония, цетеарет-6, цетеарет-12, цетеарет-15, цетеарет-30, цетеариловый спирт/цетеарет-20, цетеарилэтилгексаноат, цетет-10, цетет-10 фосфат, цетет-2, цетет-20, цетет-23, холет-24, сульфат эфира кокамида, оксид кокамина, коко-бетаин, коко-диэтаноламид, коко-моноэтаноламид, коко-каприлат/капрат, дицетилфосфат, динатрий кокоамфодиацетат, динатрий лаурет сульфосукцинат, динатрий

лаурил сульфоацетат, динатрий лаурил сульфосукцинат, динатрий олеамидо моноэтаноламин сульфосукцинат, докузат натрия, лаурет-2, лаурет-23, лаурет-4, лауриновый диэтаноламид, лецитин, мехокси-ПЭГ-16, метилглюцет-10, метилглюцет-20, сесквистеарат метилглюкозы, олет-2, олет-20, ПЭГ 6-32 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-12 лаурат глицерина, ПЭГ-120 метилглюкозы диолеат, ПЭГ-15 кокамин, ПЭГ-150 дистеарат, ПЭГ-2 стеарат, ПЭГ-20 сесквистеарат метилглюкозы, ПЭГ-22 метиловый эфир, ПЭГ-25 пропиленгликоль стеарат, ПЭГ-4 дилаурат, ПЭГ-4 лаурат, ПЭГ-45/додецил гликоль сополимер, ПЭГ-5 олеат, ПЭГ-50 стеарат, PEG-54 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-6 изостеарат, PEG-60 гидрированное касторовое масло, PEG-7 метиловый эфир, PEG-75 ланолин, PEG-8 лаурат, PEG-8 стеарат, пегоксол-7-стеарат, кокоат пентаэритрита, полоксамер 124, полоксамер 181, полоксамер 182, полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 407, полиглицерил-3 олеат, полиоксиэтиленовые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот, полиоксил 20 цетостеариловый эфир, полиоксил 40 гидрированное касторовое масло, полиоксил 40 стеарат, полиоксил 6 и полиоксил 32, полиоксилглицерил стеарат, полиоксилстеарат, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 65, полисорбат 80, PPG-26 олеат, Promulgen™ 12, диацетат пропиленгликоля, дикаприлат пропиленгликоля, моностеарат пропиленгликоля, ксилосульфонат натрия, сорбитанмоноолеат, сорбитан монопальмитат, сорбитан моностеарат, стеарет-2, стеарет-20, стеарет-21, стеарет-40, жирные глицериды и эмульгирующий воск. Препарат предпочтительно содержит одно или несколько поверхностно-активных веществ на основе эфиров фосфорной кислоты. Примеры поверхностно-активных веществ на основе эфиров фосфорной кислоты, которые могут быть включены в препарат, включают, но ими не ограничиваются, цетилфосфат калия, C9-15 алкилфосфат калия, C11-15 алкилфосфат калия, C12-13 алкилфосфат калия, C12-14 алкилфосфат калия, лаурилфосфат калия, C8-10 алкилэтилфосфат, C9-15 алкилфосфат, C20-22 алкилфосфат, фосфат касторового масла, цетет-10 фосфат, цетет-20 фосфат, цетет-8 фосфат, цетеарилфосфат, цетилфосфат, диметикон ПЭГ-7 фосфат, динатрий лаурилфосфат, динатрий олеилфосфат, лаурилфосфат, миристилфосфат, октилдецилфосфат, олет-10 фосфат, олет-5 фосфат, олет-3 фосфат, олеилэтилфосфат олеилфосфат, ПЭГ-26-PPG-30 фосфат, PPG-5 цетеарет-10 фосфат, PPG-5 цетет-10 фосфат, лаурилфосфат натрия, натрия лаурет-4 фосфат, стеартилфосфат, DEA-цетилфосфат, DEA-олет-10 фосфат, DEA-олет-3 фосфат, DEA-C8-C18 перфторалкилэтилфосфат, дицетилфосфат, дилаурет-10 фосфат, димиристилфосфат, диолеилфосфат, трицетилфосфат, трицетеарет-4 фосфат, трилаурет-4 фосфат, трилаурилфосфат, триолеилфосфат и тристеарилфосфат.

#### Полимеры и загустители

Для некоторых применений, может быть желательно получение препарата в лекарственной форме для местного применения, который загущен растворимыми, набухающими или нерастворимыми органическими полимерными загустителями, такими как природные и синтетические полимеры или неорганические загустители, включая, но

ими не ограничиваясь, сополимер акрилатов, карбомер 1382, сополимер карбомера типа В, карбомер гомополимер типа А, карбомер гомополимер типа В, карбомер гомополимер типа С, карбоксивиниловый сополимер, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиполиметилен, каррагинан, гуаровая камедь, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллический воск и метилцеллюлоза.

#### Дополнительные компоненты

Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены с дополнительными компонентами, такими как наполнители, носители и вспомогательные вещества, обычно присутствующие в косметических и фармацевтических препаратах для местного применения. Дополнительные компоненты включают, но ими не ограничиваясь, противовспенивающие вещества, пропелленты, консерванты, антиоксиданты, комплексообразующие вещества, стабилизаторы, буферы, растворы для регулирования рН, усилители проникновения через кожу, пленкообразователи, красители, пигменты, ароматизаторы и другие вспомогательные вещества для улучшения стабильности или органолептических свойств препарата. В предпочтительном варианте осуществления гексиленгликоль добавляют для ингибирования изменений в распределении частиц по размерам в течение срока хранения композиции. Гексиленгликоль может быть добавлен в количестве от 0,1% до 20% по массе, предпочтительно от 0,25% до 8% по массе и наиболее предпочтительно от 0,5% до 2% по массе.

В одном предпочтительном варианте осуществления рофлумиласт имеет форму аэрозольной пены, которая в частности подходит для нанесения на покровные ткани черепа. Для получения аэрозольной пены можно использовать любой подходящий пропеллент. Особенно предпочтительными пропеллентами являются изобутан а-31, Аегорin 35, бутан 48, диметиловый эфир/н-бутан-(53/47), пропан/изобутан/н-бутан, пропан/изобутан-а70 и пропан/изобутан а-46, н-бутан (а-17).

Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены с дополнительными активными веществами в зависимости от заболевания, которое необходимо лечить. Дополнительные активные вещества включают, но ими не ограничиваются, антралин (дитранол), азатиоприн, такролимус, деготь, метотрексат, метоксален, салициловую кислоту, лактат аммония, мочевины, гидроксимочевину, 5-фторурацил, пропилтоурацил, 6-тиофазеалазин, сульфогуанолин, эфиры фумаровой кислоты, кортикостероиды (например, аклометазон, амцинонид, бетаметазон, клобетазол, клоколтон, мометазон, триамцинолон, флуоцинолон, флуоцинонид, флурандренолид, дифлоразон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, галцинонид, галобетазол, гидрокортизон, метилпреднизолон, предникарбат, преднизон), кортикотропин, аналоги витамина D (например, кальципотриен, кальцитриол), ацитретин, тазаротен, циклоспорин, резорцин, колхицин, адалимумаб, устекинумаб, инфликсимаб, бронходиалаторы (например, бета-агонисты, антихолинергические средства, теофиллин) и антибиотики (например, эритромицин, ципрофлоксацин, метронидазол).

#### Введение и дозировка

Подходящие лекарственные формы включают, но ими не ограничиваются, эмульсии, суспензии, спреи, масла, мази, жирные мази, кремы, пасты, гели, пены, трансдермальные пластыри и растворы (например, инъекционные, пероральные).

Композиция предпочтительно содержит рофлумиласт, соли рофлумиласта, N-оксид рофлумиласта или его соли в количестве 0,005-2% масса/масса, более предпочтительно 0,05-1% масса/масса и наиболее предпочтительно 0,1-0,5% масса/масса на единицу дозирования.

Композиция предпочтительно содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля в количестве от 5 до 50% масса/масса, более предпочтительно от 20 до 30% масса/масса и наиболее предпочтительно от 22,5 до 27,5% масса/масса.

Композиция может вводиться один или несколько раз в день, предпочтительно композиция вводится 1-2 раза в день.

Композиция может быть использована в ветеринарии и медицине для лечения и профилактики всех заболеваний, рассматриваемых как излечимые или предотвращаемые посредством рофлумиласта, включая, но ими не ограничиваясь, острые и хронические нарушения дыхательных путей; пролиферативные, воспалительные и аллергические дерматозы; расстройства, основанные на чрезмерном высвобождении TNF (TNF) и лейкотриенов; расстройства сердца, которые можно лечить ингибиторами фосфодиэстеразы (PDE); воспаления желудочно-кишечного тракта или центральной нервной системы; расстройства глаз; расстройства, относящиеся к артриту; и расстройства, которые можно лечить посредством релаксантного действия ингибиторов фосфодиэстеразы (PDE). Предпочтительно композиция используется для лечения пролиферативных, воспалительных и аллергических дерматозов, таких как псориаз (обыкновенный), экзема, акне, простой лишай, солнечный ожог, зуд, очаговая алопеция, гипертрофические рубцы, дискоидная красная волчанка и пиодермия.

Композиция может включать дополнительные активные вещества, подходящие для лечения состояния пациента. Например, при лечении пролиферативных, воспалительных и аллергических дерматозов композиция может дополнительно включать антралин (дитранол), азатиоприн, такролимус, дегель, метотрексат, метоксален, салициловую кислоту, лактат аммония, мочевины, гидроксимочевину, 5-фторурацил, пропилтиоурацил, 6-тиогуанин, сульфасалазин, пропилаурацил, 6-тиогуанин, сульфасалазин, мофетила микофенолат, эфиры фумаровой кислоты, кортикостероиды (например, аклометазон, амцинонид, бетаметазон, клобетазол, клоктолон, мометазон, триамцинолон, флуоцинолон, флуоцинонид, флурандренолид, дифлоразон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, галцинонид, галобетазол, гидрокортизон, метилпреднизолон, предникарбат, преднизон), кортикотропин, аналоги витамина D (например, кальцитриен, кальцитриол), ацитретин, тазаротен, циклоспорин, резорцин, колхицин, адалимумаб, устекинумаб, инфликсимаб и/или антибиотики.

Следующие далее примеры предоставлены с целью обеспечения возможности специалистам в данной области техники получать и применять композиции и способы по

изобретению. Эти примеры не предназначены для ограничения объема того, что авторы настоящего изобретения рассматривают в качестве своего изобретения. Дополнительные эффекты и модификации будут очевидны специалистам в данной области техники.

### Пример 1

Таблица 1

Компоненты крема с 1,0% рофлумиластом	Композиция% масса/масса
Рофлумиласт	1,0, 0,5, 0,3 или 0,15
Вазелин, ФСША	10,0
Изопропилпальмитат, NF	5,0
Crodafos CES --цетостеариловый спирт -дицетилфосфат - цетет-10 фосфат	10,0
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, NF (транскутол Р)	25,0
Гексиленгликоль, NF	2,0
Метилпарабен, NF	0,20
Пропилпарабен, NF	0,050
1N NaOH, NF	добавление в количестве, достаточном для достижения pH 5,5
Очищенная вода, ФСША	добавление в количестве, достаточном для достижения 100%

Требуемая масса самцов и самок свиней (порода Gottingen Minipig®) по прибытии составляла от 8 до 12 кг. За день до введения крема для местного применения, содержащего 1,0% рофлумиласта, у каждого животного на спине выстригали шерсть. Для оказания седативного действия на животных, перед процедурой бритья, использовали телазол (от 3 до 5 мг/кг, внутримышечно). Были приняты меры, чтобы не повредить кожу. По выстриженному участку кожи распределяли 2 грамма крема на каждый килограмм массы свиньи путем осторожного втирания стеклянной палочкой для перемешивания или подходящим инструментом (например, лопаткой из нержавеющей стали). Крем наносили равномерно тонкой однородной пленкой, начиная с лопаточной области и двигаясь по аналитической области в сторону хвоста. Площадь аналитической области разделялась хребтом надвое. Равному количеству самцов и самок свиньи вводили крем с 1,0%, 0,5%, 0,3% или 0,15% рофлумиласта. Образцы крови отбирали из передней полой вены через

отверстие в грудной клетке или из другой подходящей вены перед введением дозы (время=0), через 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы. Временные задержки вычисляли путем экстраполяции средней концентрации через 1 и 2 ч в плазме на контрольный момент времени, когда концентрация рофлумиласта в плазме была равна нулю. Для отдельных животных, у которых значение анализа плазмы через 1 ч было ниже уровня количественного определения (0,2 нг/мл), использовали значение 0,1, если в 2-часовой РК контрольный момент времени значение было выше 0,2 нг/мл. Если в 2-часовой РК контрольный момент времени значение было ниже предела количественного определения, использовали значение 0 нг/мл в отношении отдельного животного для определения среднего значения. Временная задержка составляла меньше 1 часа для каждого из кремов с рофлумиластом с рН=5,5 независимо от концентрации рофлумиласта.

Таблица 2

Кремы с рофлумиластом рН=5,5	Экстраполированная временная задержка	Концентрация рофлумиласта в плазме свиньи (нг/мл)				
		1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	24 ч
1,0% крем (n=20)	55 мин	0,1	0,9	1,6	1,08	0,7
0,5% крем (n=12)	47 мин	0,2	1,1	1,2	1,0	0,6
0,3% крем (n=6)	38 мин	0,2	0,8	0,7	0,8	0,3
0,15% крем (n=12)	47 мин	0,2	1,1	0,4	0,4	0,2

Пример 2

Таблица 3

PEG Крем	Композиция	DES Крем	Композиция	DIA Крем	Композиция
Рофлумиласт	0,5% масса/масса	Рофлумиласт	0,5% масса/масса	Рофлумиласт	0,5% масса/масса
Триглицерид каприловой/каприновой кислоты (Miglyol® 812)	16% масса/масса	Диэтилсебацинат	10% масса/масса	Диизопропил адипат	15% масса/масса
Глицеролмоностеарат	8% масса/масса	Легкое минеральное масло	0,7% масса/масса	РОЕ-7 Кокоилглицериды	13,5% масса/масса



PEG Крем	Композиция	DES Крем	Композиция	DIA Крем	Композиция
Кремофор А6® --Цетеарет-6 --Стеариловый спирт	4% масса/масса	Сорбитанмон олеат	0,1% масса/масса	Цетиловый спирт	5% масса/масса
PEG 400	62,5% масса/масса	Пропиленгликоль	7,5% масса/масса	Парафин	1% масса/масса
Очищенная вода	добавление в количестве, достаточном для достижения 100%	Метилпарабен	0,17% масса/масса	Ланолин	2% масса/масса
		Пропилпарабен	0,03% масса/масса	PEG 400	3% масса/масса
		Динатрия эдетат	0,05% масса/масса	Метилпарабен	0,2% масса/масса
		Пемулен TR-1	0,4% масса/масса	Ксантановая камедь	0,3% масса/масса
		Карбопол 981	0,6% масса/масса	Двунатриевая ЭДТК	0,1% масса/масса
		1N NaOH	3,0% масса/масса	Solan-75 PA	3% масса/масса
		Очищенная вода	добавление в количестве, достаточном для достижения 100%	Очищенная вода	добавление в количестве, достаточном для достижения 100%

Таблица 4

Компоненты крема с 0,05% рофлумиластом	Композиция % масса/масса				
Рофлумиласт	1,0	0,15	0,5	0,5	0,5

Компоненты крема с 0,05% рофлумалястом	Композиция % масса/масса				
Вазелин, ФСША	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Изопропилпальмитат, NF	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Crodafos CES --цетостеариловый спирт --дидетилфосфат --цетет-10 фосфат	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, (Транскутол Р) NF	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Гексиленгликоль, NF	2,0	2,0	2,0	2,0	--
Метилпарабен, NF	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Пропилпарабен, NF	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
1N NaOH, NF	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я рН 5,5	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я рН 5,5	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я рН 5,0	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я рН 6,5	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я рН 5,5
Очищенная вода, ФСША	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я 100%	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я 100%	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я 100%	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я 100%	добавлени е в количестве , достаточно м для достижени я 100%

Исследование проникновения через кожу *in vitro* (IVPT) использовалось для определения того, как быстро восемь различных препаратов в виде крема преодолевали иссеченную кожу человека. Кожу трупа человека получали от двух доноров (кожа живота мужчины европеоидной расы возрастом 30 лет, пораженная дерматом до средней толщины 510 мкм, и кожа живота мужчины европеоидной расы возрастом 55 лет,

пораженная дерматом до средней толщины 360 мкм). Кожу, пораженную дерматом, получали в замороженном виде из банка тканей США и хранили перед использованием при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Кожу загружали в ячейки вертикальной диффузии Франца с площадью диффузии  $0,503\text{ см}^2$  (8 мм в диаметре) и принимающей камерой, заполненной 3,0 мл 4% BSA в воде, содержащей 0,01% сульфата гентамицина, термостатированной при температуре  $32^{\circ}\text{C}$ . Используя пипетку прямого вытеснения, в каждую ячейку Франца дозировали 5 микролитров крема (10 мг на квадратный сантиметр кожи). Рецепторные растворы анализировали с использованием валидированного метода ЖХ-МС/МС (Kinetex C18, 5 мкм, колонка  $2,1 \times 50$  мм, насосы Shimadzu LC20ADXR и детектор AB Sciex API 4000 Turbo Spray). Совокупное количество рофлумиласта, исследованного в рецепторном растворе, представляет собой среднее значение четырех повторных измерений посредством теста проникновения *in vitro* (IVPT).

Как показано на фигуре 3, пять кремов, содержащих Crodafos CES в качестве эмульгатора, имели измеряемые уровни рофлумиласта в рецепторном растворе через один час после дозирования. Эти кремы имели по существу одинаковую экстраполированную временную задержку в диапазоне 50-60 минут, что немного меньше 1 часа при доведении pH до значений от 5,0 до 6,5. Удаление гексиленгликоля из препарата в виде крема, содержащего Crodafos CES, позволило получить продукт с самой короткой временной задержкой, то есть с самой высокой концентрацией рофлумиласта (0,4 нг/мл), через 1 час. Был сделан вывод, что гексиленгликоль не был вспомогательным веществом, способствующим быстрому прохождению рофлумиласта через роговой слой эпидермиса человека, то есть IVPT временная задержка составляет меньше 1 часа.

DES, DIA и PEG кремы не переносили значительные количества рофлумиласта через кожу человека в течение трех часов после нанесения дозы крема. Два из этих трех препаратов в виде крема с длительной задержкой содержали метилпарабен, а один содержал как метилпарабен, так и пропилпарабен. Был сделан вывод, что низкие уровни метилпарабена и пропилпарабена, необходимые для сохранения кремов, не сокращают временную задержку переноса рофлумиласта через кожу.

DES крем содержит легкое минеральное масло, причем DIA крем содержит парафин. Минеральное масло представляет собой низкомолекулярную фракцию вазелина, а парафин представляет собой высокомолекулярную фракцию вазелина. Это указывало на то, что неожиданно короткая временная задержка Crodafos CES кремов обусловлена либо кремом, содержащим Crodafos CES, DEGEE, либо их сочетанием.

### Пример 3

Таблица 5

Препараты с 0,15% рофлумиласта	Композиция (% масса/масса)

Препараты с 0,15% рофлумапта	Композиция (% масса/масса)			
	Крем	10% CES:25% DEGEE	10% CES	25% DEGEE
Рофлумапт	0,15	0,15	0,15	0,15
Вазелин, ФСША	10	--	--	--
Изопропилпальмитат, NF	5	--	--	--
Crodafos CES --цетостеариловый спирт --дигцетилфосфат --цетет-10 фосфат	10	10	10	--
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, (Транскутол Р) NF	25	25	--	25
	--	--	--	--
Гексиленгликоль, NF	2	--	--	--
Метилпарабен, NF	0,20	--	--	--
Пропилпарабен, NF	0,050	--	--	--
1н NaOH, NF	добавление в количестве , достаточно м для достижени я рН=5,5	добавление в количестве, достаточном для достижения рН 4,0-8,2	добавление в количестве, достаточном для достижения рН=6,5	добавление в количестве, достаточном для достижения рН=6,5

Препараты с 0,15% рофлумиласта	Композиция (% масса/масса)			
Очищенная вода, ФСША	добавление в количестве, достаточном для достижения 100%	добавление в количестве, достаточном для достижения 100%	добавление в количестве, достаточном для достижения 100%	добавление в количестве, достаточном для достижения 100%

Требуемая масса самцов и самок свиней (порода Gottingen Minipig®) по прибытии составляла от 8 до 12 кг. За день до введения крема для местного применения, содержащего 0,15% рофлумиласт, у каждого животного на спине выстригали шерсть. Для оказания седативного действия на животных, перед процедурой бритья, использовали телазол (от 3 до 5 мг/кг, внутримышечно). Были приняты меры, чтобы не повредить кожу. По выстриженному участку кожи распределяли 2 грамма крема на каждый килограмм массы свиньи путем осторожного втирания стеклянной палочкой для перемешивания или подходящим инструментом (например, лопаткой из нержавеющей стали). Крем наносили равномерно тонкой однородной пленкой, начиная с лопаточной области и двигаясь по аналитической области в сторону хвоста. Площадь аналитической области разделялась хребтом надвое. Шести свиньям (3 самца и 3 самки) дозировали полутвердые препараты для местного применения, содержащие 0,15% рофлумиласта, а двенадцати свиньям (6 самцов и 6 самок) дозировали крем, содержащий 0,15% рофлумиласта. Образцы крови отбирали из передней полой вены через отверстие в грудной клетке или из другой подходящей вены перед введением дозы (время=0), через 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы. Временные задержки вычисляли путем экстраполяции средней концентрации через 1 и 2 ч в плазме на контрольный момент времени, когда концентрация рофлумиласта в плазме была равна нулю. Для отдельных животных, у которых значение анализа плазмы через 1 ч было ниже уровня количественного определения (0,2 нг/мл), использовали значение 0,1, если в 2-часовой РК контрольный момент времени значение было выше 0,2 нг/мл. Если в 2-часовой РК контрольный момент времени значение было ниже предела количественного определения, для определения среднего значения использовали значение 0 нг/мл в отношении отдельного животного. Временная задержка составляет менее 1 часа для всех полутвердых препаратов для местного применения при pH 6,5 или ниже, и значительно больше 1 часа для полутвердых препаратов, имеющих значение pH 8,2.

Таблица 6

Препарат 0,15% рофлумиласта	с	рН	Экстраполиров анная временная задержка	Концентрация рофлумиласта в плазме свиньи (нг/мл)				
				1 ч	2 ч	4 ч	8 ч	24 ч
10% CES:25% DEGEE		4,0	47 мин	0,2	0,4	0,4	0,3	0,1
Крем		5,5	47 мин	0,2	1,1	0,4	0,4	0,2
10% CES:25% DEGEE		6,5	<45 мин	0,2	0,3	0,3	0,2	0,1
10% CES		6,5	<45 мин	0,2	0,4	0,3	0,1	0
25% DEGEE		6,5	36 мин	0,2	0,7	0,6	0,3	0,2
10% CES: 25% DEGEE		7,5	<45 мин	0,2	0,3	0,4	0,3	0,1
10% CES:25% DEGEE		8,2	>90 мин	0	0,1	0,2	0,1	0,1

#### Пример 4

Целевое количество, соответствующее 480 г стерильной воды для ирригации (ФСША), точно дозировали в стеклянный лабораторный сосуд объемом 1000 мл, добавляли 20 г гранулированного гидроксида натрия (NF) и перемешивали с помощью мешалки до полного растворения. Этот раствор оставляли для последующего использования и обозначили как 1н гидроксид натрия.

Целевые массы, соответствующие 1000 г белого вазелина (ФСША), 500 г изопротилпальмитата (NF) и 1000 г самоэмульгирующегося воска на основе эфиров фосфорной кислоты (CRODAFOSTM CES), дозировали в стеклянный лабораторный сосуд объемом 4 л и нагревали на электроплите до температуры 75°C-80°C при перемешивании посредством пропеллерной мешалки. Смесь обозначали как масляную фазу и содержали при температуре в диапазоне от 75°C до 80°C.

В основной производственный сосуд (сосуд из нержавеющей стали объемом 20 л) добавляли целевую массу, соответствующую 4225 г стерильной воды для ирригации (ФСША), и целевую массу, соответствующую 300 г 1н гидроксида натрия, и нагревали на электроплитке до 75-80°C. Этот раствор обозначили как водную фазу и содержали при температуре в диапазоне от 75°C до 80°C.

Целевые массы, соответствующие 2400 г Транскутола (P-NF), 200 г Гексиленгликоля (NF), 20,0 г Метилпарабена (NF) и 5,0 г Пропилпарабена (NF), точно дозировали в лабораторный сосуд из нержавеющей стали объемом 7 л и перемешивали пропеллерной мешалкой с получением прозрачного однородного раствора. К этому

раствору добавляли рофумиласт со скорректированной в достаточной степени активностью (15,2120 г) с получением крема с 0,15% рофлумиласта, который обозначали как API фаза.

Масляную фазу, которую содержали при температуре от 75°C до 80°C, медленно добавляли к водной фазе, содержащейся при температуре от 75°C до 80°C, в основной производственной емкости при перемешивании гомогенизатором до получения мягкого однородного крема. Используя перемешивание посредством пропеллерной мешалки, крем охлаждали до 45-50°C. API фазу медленно добавляли к крему в основной производственной емкости и смешивали посредством гомогенизатора. Значение pH готового крема измеряли и доводили до значения от 5,1 до 5,9, используя 1n гидроксид натрия или разбавленную соляную кислоту, 10% (масса/об.) (NF). После выпуска нерасфасованного продукта, крем заполняли в алюминиевые  $\frac{3}{4}$ "  $\times$   $3\frac{3}{4}$ " #16 герметически закрытые пробирки белого цвета и пробирки закатывали с обеспечением первичной упаковочно-укупорочной системы.

У 13-ти субъектов-человек, страдающих псориазом (бляшки, не покрывающие более 5% площади поверхности тела пациента), лечили кожные поражения препаратом в виде крема с 0,15% рофлумиласта, описанного в примере 3. Через час после первого применения крема для местного применения, брали образец крови, плазму отделяли и определяли концентрацию рофлумиласта с использованием валидированного биоаналитического метода. Средняя концентрация рофлумиласта в плазме у этих 13 пациентов через час после первой дозы крема для местного применения составляла 0,398 нг рофлумиласта на 1 мл плазмы. Временная задержка для больных псориазом при применении крема с 0,15% рофлумиласта составляет меньше 1 часа.

#### Пример 5

Осуществляли аналогичный способ производства, описанный в примере 3, за исключением того, что рофумиласт со скорректированной в достаточной степени активностью (50,69 г) добавляли к раствору API фазы с получением крема с 0,5% рофлумиласта.

У 15-ти субъектов-человек, страдающих псориазом (бляшки, не покрывающие более 5% площади поверхности тела пациента), лечили кожные поражения препаратом в виде крема с 0,5% рофлумиласта, описанного в примере 2. Через час после первого применения крема для местного применения, брали образец крови, плазму отделяли и определяли концентрацию рофлумиласта с использованием валидированного биоаналитического метода. Средняя концентрация рофлумиласта в плазме для этих 15 пациентов через час после первой дозы крема для местного применения составляла 0,595 нг рофлумиласта на мл плазмы. Временная задержка для больных псориазом при применении крема с 0,5% рофлумиласта составляет меньше 1 часа.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения временной задержки кожного проникновения рофлумаиаста у пациента, включающий местное введение композиции, содержащей рофлумаиаст и смесь эмульгаторов, указанному пациенту, причем указанная смесь эмульгаторов содержит цетеариловый спирт, дицетилфосфат и цетет-10 фосфат, и при этом указанная композиция имеет значение рН в диапазоне 4,0-6,5.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная композиция дополнительно содержит моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная композиция рофлумаиаста содержит 0,005-2% рофлумаиаста.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная временная задержка кожного проникновения рофлумаиаста составляет меньше 60 минут.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанная временная задержка кожного проникновения рофлумаиаста составляет меньше 45 минут.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный пациент страдает воспалительным заболеванием.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный пациент страдает атопическим дерматитом.

8. Способ уменьшения временной задержки кожного проникновения рофлумаиаста у пациента, включающий местное введение композиции, содержащей рофлумаиаст и вещество, выбранное из группы, состоящей из а) поверхностно-активного вещества - фосфатного эфира, б) моноэтилового диэтиленгликоля, с) изопропилпальмитата и их сочетаний, пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что указанная композиция имеет рН в диапазоне от 4,0 до 6,5.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанная композиция имеет временную задержку кожного проникновения, составляющую меньше 60 минут.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая рофлумаиаст и смесь эмульгаторов, причем указанная смесь эмульгаторов содержат цетеариловый спирт, дицетилфосфат и цетет-10 фосфат, и причем указанная композиция имеет значение рН в диапазоне от 4,0 до 6,5.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанный рофлумаиаст находится в количестве 0,005-2% масса/масса.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что указанный рофлумаиаст находится в количестве 0,05-1% масса/масса.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что указанный рофлумаиаст находится в количестве 0,1-0,5% масса/масса.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, отличающаяся тем, что указанный рофлумаиаст находится в количестве 0,3% масса/масса.



16. Фармацевтическая композиция по п.11, дополнительно содержащая моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

17. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанная композиция рофлумиласта выбрана из группы, состоящей из эмульсии типа “масло в воде”, загущенного водного геля, загущенного водно-спиртового геля, гидрофильного геля и гидрофильной или гидрофобной мази.

18. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанная композиция рофлумиласта дополнительно содержит, по меньшей мере, один дополнительный компонент, выбранный из группы, состоящей из растворителя, увлажнителя, поверхностно-активного вещества или эмульгатора, полимера или загустителя, противовспенивающего вещества, консерванта, антиоксиданта, комплексообразующего вещества, стабилизатора, буфера, раствора для регулирования уровня рН, усилителя кожного проникновения, пленкообразователя, красителя, пигмента и ароматизатора.

19. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанная композиция рофлумиласта дополнительно содержит дополнительное активное вещество, выбранное из группы, состоящей из антралина, азатиоприна, такролимуса, дегтя, метотрексата, метоксалена, салициловой кислоты, лактата аммония, мочевины, гидроксимочевины, 5-фторурацила, пропилтоурацила, 6-тиогуанина, сульфасалазина, микофенолятмофетила, эфиров fumarовой кислоты, кортикостероидов, кортикотропина, аналогов витамина D, ацитретина, тазаротена, циклоспорина, резорцинола, колхицина, адалимумаба, устекинумаба, инфликсимаба, бронходилататоров и антибиотиков.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая рофлумиласт и, по меньшей мере, один эмульгатор, причем указанная композиция имеет рН в диапазоне от 4,0 до 6,5.

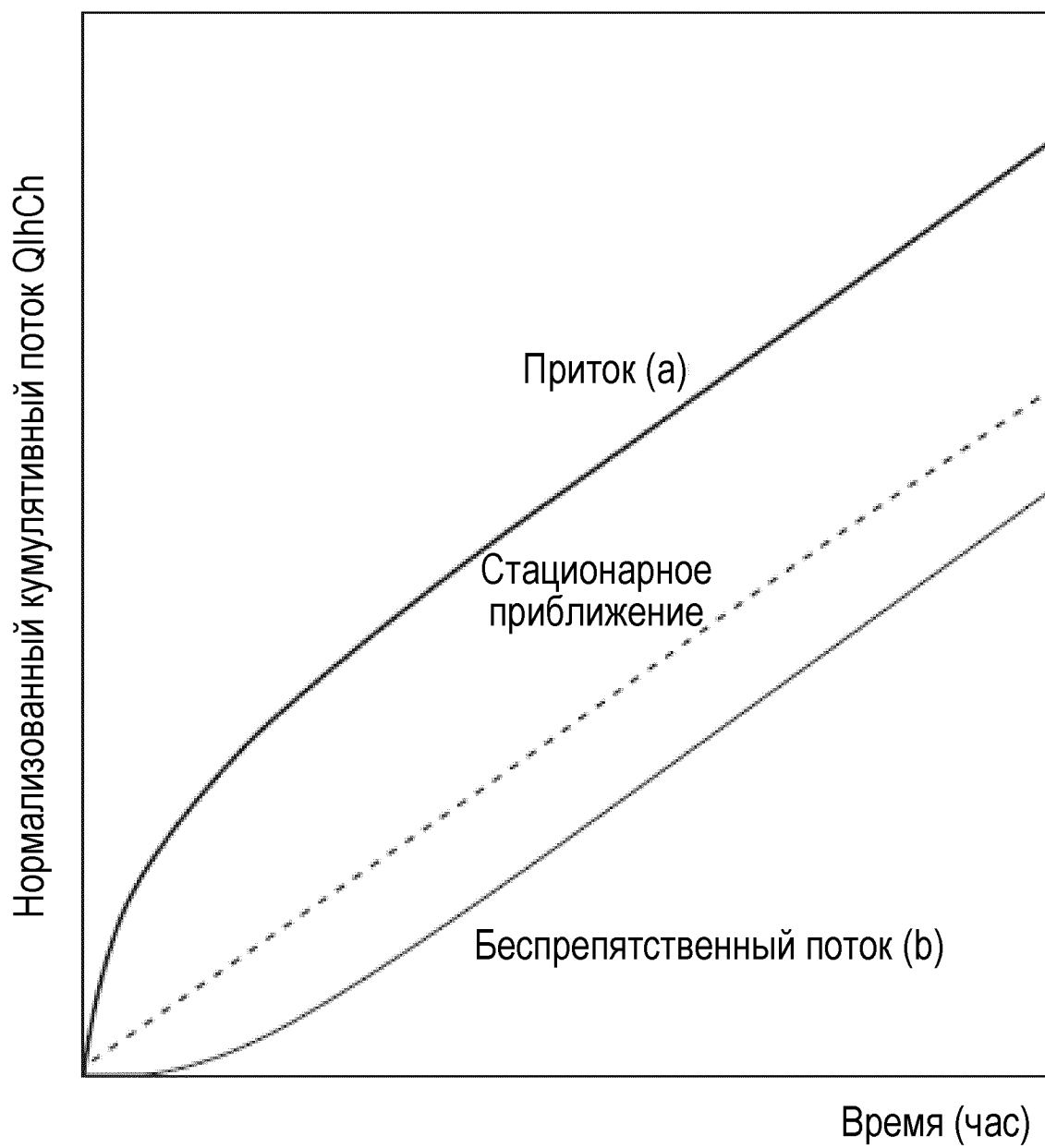
21. Фармацевтическая композиция по п.20, дополнительно содержащая моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

22. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что указанный эмульгатор представляет собой смесь эмульгаторов, содержащую цетеариловый спирт, дицетилфосфат и цетет-10 фосфат.

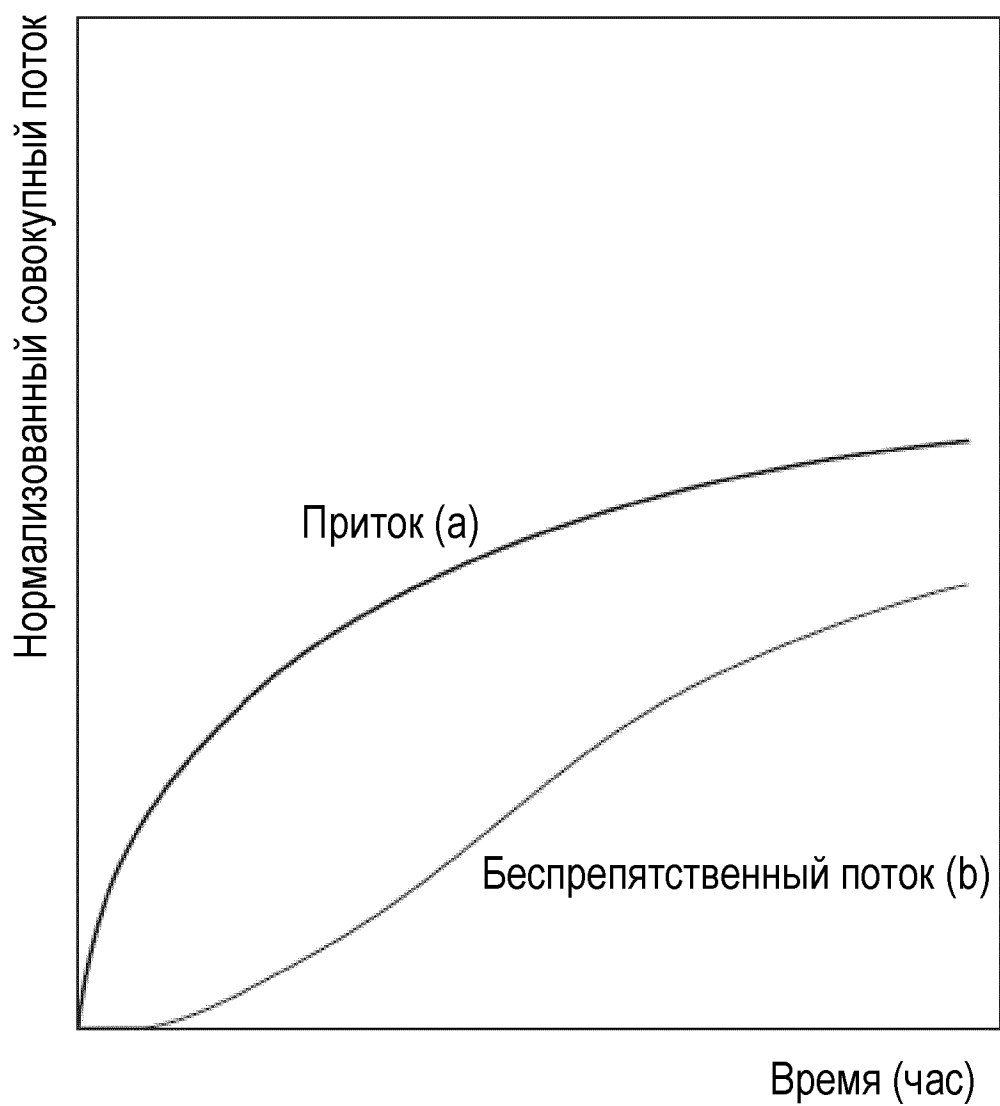
23. Фармацевтическая композиция, содержащая рофлумиласт и вещество, выбранное из группы, состоящей из а) смеси эмульгаторов, содержащей цетеариловый спирт, дицетилфосфат и цетет-10 фосфат, б) моноэтилового эфира диэтиленгликоля, с) изопропилпальмитата и их сочетаний.

По доверенности

ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3

