

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202190261** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2021.07.06**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.08.05**

(51) Int. Cl. *A61K 9/06* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 47/14* (2017.01)  
*A61K 47/44* (2017.01)  
*A61K 9/107* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)

---

(54) **ТОПИЧЕСКИЕ МАСЛЯНИСТЫЕ КОМПОЗИЦИИ**

---

(31) **201841009717**

(32) **2018.08.16**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2019/000737**

(87) **WO 2020/035729 2020.02.20**

(71) Заявитель:

**ДР. РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД.  
(IN)**

(72) Изобретатель:

**Долаи Суджит Кумар, Амарджи  
Басант, Сасмал Прадип Кумар,  
Равипати Нв Анил Кумар, Байраги  
Ужжавал (IN)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

---

(57) Топическая композиция содержит маслянистую основу и активное вещество и является пригодной для лечения разных кожных заболеваний.

---

**A1**

**202190261**

**202190261**

**A1**

## ТОПИЧЕСКИЕ МАСЛЯНИСТЫЕ КОМПОЗИЦИИ

### **Область, к которой относится изобретение**

[0001] Это изобретение касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу. Кроме того, это изобретение касается способа приготовления таких композиций и способа применения таких композиций для лечения различных кожных заболеваний.

### **Предпосылки создания изобретения**

[0002] Топические композиции широко применяются для лечения разных болезненных состояний кожи. Главным образом, топические композиции, являющиеся маслянистыми или смягчающими, являются полезными для лечения болезненных состояний кожи, которые охватывают трансдермальную потерю воды, таких как угри, дерматит, псориаз и т.п.

[0003] Воспалительные кожные заболевания распространены во всем мире. К таким воспалительным кожным заболеваниям относятся, например, псориаз, красный волосистый питириаз, розовый питириаз, парапсориаз, лихеноидный питириаз, красный плоский лишай, лишай блестящий, мультиформная эритема/синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, дерматит герпетиформный, субкорнеальный пустулезный дерматоз, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, аутоиммунный дерматит, болезнь Бехчета, вульгарные угри, розовые угри и атопический дерматит.

[0004] Дерматит является одним из воспалительных кожных заболеваний, которое включает, например, сухость кожи, повышенную трансэпидермальную потерю воды, раздражение и зуд. Дерматит, как состояние, существует, например, в виде атопического дерматита, контактного дерматита и себорейного дерматита.

[0005] Атопический дерматит (AD), или атопическая экзема, представляет собой распространенное кожное заболевание, которое часто начинается в раннем детстве. Этиология атопического дерматита, вероятно, является многофакторной, что является результатом сложного взаимодействия между генетическими и экологическими факторами.

[0006] Атопический дерматит, также известный как атопическая экзема, представляет собой одну из разновидностей воспаления кожи (дерматит). В результате этого заболевания появляются зуд, покраснение, отек и растрескивание кожи. Из пораженных участков может выделяться прозрачная жидкость, которая со временем часто сгущается. Расчесывание ухудшает симптомы, а у пострадавших людей повышается риск

возникновения кожных инфекций. Этиология неизвестна, но, как полагают, она связана с генетикой, нарушением функции иммунной системы и/или воздействием окружающей среды.

[0007] При воспалительных болезненных состояниях кожи, таких как атопический дерматит, широко применяют топические стероиды. Например, для лечения атопического дерматита легкой и средней степени тяжести имеются такие варианты лечения нестероидными противовоспалительными препаратами: а) EUCRISA<sup>®</sup> (крисаборол (crisaborole) 2%), б) PRUDOXIN<sup>®</sup> (доксепин (doxepin) 5%), в) PROTOPIC<sup>®</sup> (такролимус (tacrolimus) 0,1%). Однако существует потребность в новой и эффективной нестероидной терапии для лечения воспалительных кожных заболеваний, таких как атопический дерматит.

### **Сущность изобретения**

[0008] Это изобретение касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу.

[0009] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа по существу не содержит воды.

[0010] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0011] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0012] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции; при этом упомянутый усилитель проникновения через кожу имеет форму жидкости при комнатной температуре.

[0013] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) по меньшей мере два загустителя и (ii) маслянистый носитель; при

этом упомянутые загустители выбраны из группы, которую составляют белый воск, микрокристаллический воск, эмульгирующий воск, воск из цетиловых сложных эфиров, желтый воск, пчелиный воск и любая их комбинация, и массовое отношение между двумя загустителями составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между двумя загустителями составляет приблизительно 1:1, 3:2, 2:1, 5:2, 3:1 или 7:2.

[0014] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления выше чем приблизительно 35°C; при этом массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет от приблизительно 1:5 до приблизительно 1:9,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет приблизительно 2:7, 1:5, 2:11, 1:6, 1:13, 1:7, 2:15, 1:8, 2:17, 1:9, 2:19, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17 и 1:18.

[0015] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым загустителем или загустителями и упомянутым маслянистым носителем составляет от приблизительно 1:45 до приблизительно 1:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым загустителем или загустителями и упомянутым маслянистым носителем составляет приблизительно 1:50, 1:45, 1:40, 1:35, 1:30, 1:25, 1:20, 1:15, 1:10, 1:5 или 1:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым загустителем или загустителями и упомянутым усилителем проникновения через кожу составляет от приблизительно 3:2 до приблизительно 1:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым загустителем или загустителями и упомянутым усилителем проникновения через кожу составляет приблизительно 3:1, 2:1, 3:2, 6:5 или 1:1.

[0016] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции,

содержащей (а) активное вещество, (b) один или несколько загустителей, (c) усилитель проникновения через кожу, (d) маслянистый носитель и (e) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или вспомогательные вещества; при этом упомянутая композиция содержит упомянутые загуститель, усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в массовом отношении от приблизительно 3:2:14 до приблизительно 2:1:17.

[0017] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей (а) активное вещество, (b) один или несколько загустителей, (c) усилитель проникновения через кожу, (d) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления выше чем приблизительно 35°C, и (e) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом упомянутая композиция содержит упомянутые загуститель, усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в массовом отношении от приблизительно 3:2:14 до приблизительно 2:1:17. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутыми загустителем или загустителями, усилителем проникновения через кожу и маслянистым носителем составляет приблизительно 2:1:13, 2:1:14, 2:1:15, 2:1:16, 2:1:17, 2:1:18, 3:2:13, 3:2:14, 3:2:15, 3:2:16, 3:2:17 или 3:2:18. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутыми загустителем или загустителями, усилителем проникновения через кожу и маслянистым носителем составляет приблизительно 2:1:13, 2:1:14, 2:1:15, 2:1:16, 2:1:17, 2:1:18, 3:2:13, 3:2:14, 3:2:15, 3:2:16, 3:2:17 или 3:2:18.

[0018] Это изобретение касается топической композиции, содержащей (а) активное вещество и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу, содержащую по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0019] Некоторые аспекты настоящего изобретения касаются топической композиции, содержащей (а) активное вещество и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу, содержащую по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы,

которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0020] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция обеспечивает высвобождение активного вещества контролируемым способом.

[0021] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция дополнительно содержит вещество или вещества, смешиваемые с водой, при этом массовое отношение между веществом или веществами, не смешиваемыми с водой, и веществом или веществами, смешиваемыми с водой, составляет от приблизительно 9:1 до приблизительно 9:0,1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между веществом или веществами, не смешиваемыми с водой, и веществом или веществами, смешиваемыми с водой, составляет приблизительно 9:1,1, 9:1, 9:0,9, 9:0,8, 9:0,7, 9:0,6, 9:0,5, 9:0,4, 9:0,3, 9:0,2 или 9:0,1.

[0022] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутое активное вещество выбрано из группы, которую составляют кортикостероид, топический ингибитор кальциневрина, антибиотик, антигистаминное средство, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), ингибитор циклооксигеназы (COX-II), противогрибковое средство, витамин D или аналоги, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (PDE4), ингибитор 5-липоксигеназы, ретиноидное соединение, иммуномодулятор и т.п.

[0023] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутое активное вещество выбрано из группы, которую составляют бетаметазон (betamethasone), клобетазол (clobetasol), дексаметазон (dexamethasone), мометазон (mometasone), галобетазол (halobetasol), третиноин (tretinoin), тазаротен (tazarotene), адапален (adapalene), такролимус (tacrolimus), пимекролимус (pimecrolimus), доксепин (doxepin), zileuton (zileuton), цетиризин (cetirizine), диклофенак (diclofenac), ибупрофен (ibuprofen), крисаборол (crisaborole), эритромицин (erythromycin), доксициклин (doxycycline), миноциклин (minocycline), цефексоксиб (cefecoxib), мупироцин (mupirocin), миконазол (miconazole), кальцитриол (calcitriol), кальципотриен (calcipotriene), ретапамулин (retapamulin), хлорфенирамин (chlorpheniramine) и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сложные эфиры, сольваты, полиморфные модификации.

[0024] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутое активное вещество выбрано из группы, которую составляют zileuton, крисаборол, доксепин,

такролимус и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, сложные эфиры, полиморфные модификации, пролекарства и их комбинации.

[0025] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым активным веществом является зилеутон, его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сложный эфир, сольват или полиморфная модификация.

[0026] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутый усилитель проникновения через кожу по существу не содержит гидрофильного растворителя или растворителей.

[0027] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая композиция по существу не содержит гликоля или гликолей.

[0028] В некоторых аспектах настоящего изобретения содержание гликоля или гликолей в упомянутой композиции меньше чем уровни солюбилизации активного вещества.

[0029] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция, соответствующая этому изобретению, является окклюзионной и образует тонкую маслянистую пленку на месте нанесения.

[0030] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая композиция является по существу безводной.

[0031] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутое активное вещество является нестероидным активным веществом.

[0032] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутое активное вещество является нестероидным активным веществом, которое выбрано из группы, которую составляют третиноин, тазаротен, адапален, такролимус, пимекролимус, доксепин, зилеутон, цетиризин, диклофенак, ибупрофен, крисаборол, эритромицин, доксициклин, миноциклин, цефексимид, мупироцин, миконазол, кальцитриол, кальципотриен, ретапамулин, хлорфенирамин и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сложные эфиры, сольваты, полиморфные модификации и любые их комбинации.

[0033] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутое активное вещество является нестероидным активным веществом, которое выбрано из группы, которую составляют зилеутон, крисаборол, такролимус, доксепин и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сложные эфиры, сольваты, полиморфные модификации и их комбинации.

[0034] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа приготовления

топической маслянистой композиции, при этом упомянутый способ включает этапы: а) приготовление маслянистой основы путем плавления маслянистого носителя с одним или несколькими дополнительными веществами, б) охлаждение маслянистой основы, с) добавление активного вещества к маслянистой основе с гомогенизацией в течение по меньшей мере 15 мин для получения маслянистой композиции и d) охлаждение композиции при температуре выше приблизительно  $40\pm 5^{\circ}\text{C}$  при перемешивании для получения конечной композиции.

[0035] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания или заболеваний путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество активного вещества, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0036] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного воспалительного заболевания или заболеваний путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество нестероидного активного вещества, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0037] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики атопического дерматита путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество нестероидного активного вещества, субъекту, нуждающемуся в этом; при этом упомянутое нестероидное активное вещество выбрано из группы, которую составляют zileuton, крисабол, такролимус, доксепин и их комбинации.

[0038] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики атопического дерматита путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество zileutona, его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сложного эфира, сольвата или полиморфной модификации.

[0039] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики зуда путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество zileutona, его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сложного эфира, сольвата или полиморфной модификации. В одном из аспектов настоящего изобретения упомянутое кожное заболевание представляет собой атопический дерматит.

#### **Краткое описание фигур**

[0040] Фиг. 1: Клиническая оценка степени тяжести состояния кожи мышей линии

NC/Tnd, которых обрабатывали топическими исследуемыми изделиями (зилеутон, PROTOPIC® и носитель).

[0041] Фиг. 2: Тестирование IVRT (высвобождение *in vitro*) маслянистых композиций, соответствующих настоящему изобретению.

### **Подробное описание изобретения**

[0042] В этом описании приведены подробности одного или нескольких аспектов раскрытого предмета изобретения. Модификации аспектов, раскрытых в этом описании, станут очевидными для специалистов в этой области после ознакомления с информацией, предоставленной в этом описании. Информация, приведенная в этом описании, и, в частности, конкретные детали описанных аспектов, приведенных как пример, приведена прежде всего для четкости понимания, и их не следует истолковывать как избыточные ограничения. В случае возникновения противоречий, решающую роль будет иметь описание настоящего изобретения, включая определения.

[0043] Несмотря на то, что термины, использованные в этом описании, считаются хорошо понятными специалисту в этой области, определения приведены для облегчения объяснения раскрытого предмета изобретения. Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в этом описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится раскрытый предмет изобретения. Несмотря на то, что любые методы, устройства и материалы, подобны или эквивалентны указанным в этом описании, могут быть использованы в практике или тестировании раскрытого предмета изобретения, приведено описание репрезентативных методов, устройств и материалов.

[0044] В соответствии с устоявшимися принципами патентного законодательства, термины в форме единственного числа, использованные в этом описании, касаются "одного или нескольких", когда они использованы в этом изобретении, включая формулу изобретения. Таким образом, например, ссылка на "клетку" охватывает множество таких клеток и т.п.

[0045] Если не указано иное, все цифры, которые выражают количество ингредиентов, свойства, такие как условия реакции и т.п., использованные в этом описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином "приблизительно". Соответственно, если не указано противное, числовые параметры, приведенные в этом описании и формуле изобретения, являются приближениями, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которых желают достичь раскрытым предметом изобретения.

[0046] Термин "приблизительно" в значении, употребляемом в этом описании, касается величины или количества массы, времени, объема, концентрации, температуры или процента, и охватывает варьирование  $\pm 20\%$  в некоторых аспектах,  $\pm 10\%$  в некоторых аспектах,  $\pm 5\%$  в некоторых аспектах,  $\pm 1\%$  в некоторых аспектах,  $\pm 0,5\%$  в некоторых аспектах,  $\pm 0,1\%$  в некоторых аспектах,  $\pm 0,01\%$  в некоторых аспектах и  $\pm 0,001\%$  в некоторых аспектах от указанного количества, поскольку такие вариации являются уместными для осуществления раскрытого способа. В значении, употребляемом в этом описании, диапазоны могут быть выражены от "приблизительно" одного конкретного значения и/или до "приблизительно" другого конкретного значения. Понятно также, что в этом описании раскрыто много значений, и что каждое значение в этом описании также раскрыто как "приблизительно" именно это значение в дополнение к самому значению. Например, если раскрыто значение "10", то также раскрыто "приблизительно 10". Понятно также, что раскрыта также каждая единица между двумя конкретными единицами. Например, если раскрыты 10 и 15, то также раскрыты 11, 12, 13 и 14. Термин "приблизительно" в контексте отношения охватывает все десятичные дроби каждого числового значения в отношении. Например, приблизительно 1:2 охватывает 1,2:2, 1,7:2, 1,9:2, 1:2,7, 1:2,9 и другие десятичные вариации.

[0047] Термины "нанесение", "применение" или "введение" в значении, употребляемом в этом описании, касаются топического применения композиции, содержащую зилеутон, которую наносят или вводят на пораженные и прилегающие участки кожи путем распределения по поверхности или мягкого растирания или массажа.

[0048] Термины "активный", "активный компонент" или "активное вещество" в значении, употребляемом в этом описании, касаются низкомолекулярного химического вещества, которое применяют для лечения кожного заболевания или заболеваний. В некоторых аспектах настоящего изобретения термин активное вещество конкретно касается одного или нескольких веществ из группы, которую составляют бетаметазон, клобетазол, дексаметазон, мометазон, галобетазол, третиноин, тазаротен, адапален, такролимус, пимекролимус, доксепин, зилеутон, цетиризин, диклофенак, ибупрофен, кризаборол, эритромицин, доксициклин, миноциклин, цефекоксид, мупироцин, миконазол, кальцитриол, кальципотриен, ретапамулин, хлорфенирамин и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сложные эфиры, сольваты или полиморфные модификации.

[0049] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым активным веществом является один или несколько кортикостероидов, выбранных из группы,

которую составляют бетаметазон, клобетазол, галобетазол, дексаметазон и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сложные эфиры, сольваты, полиморфные модификации.

[0050] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым активным веществом является нестероидное активное вещество.

[0051] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым активным веществом является зилеутон, его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сложный эфир, сольват или полиморфная модификация.

[0052] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым активным веществом является крисаборол, его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сложный эфир, сольват или полиморфная модификация.

[0053] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым активным веществом является доксефин, его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сложный эфир, сольват или полиморфная модификация.

[0054] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым активным веществом является такролимус, его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сложный эфир, сольват или полиморфная модификация.

[0055] Термин "композиция-основа" в значении, употребляемом в этом описании, касается фармацевтической композиции, которая не содержит какого-либо активного вещества или веществ. В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция-основа может быть в однофазной или двухфазной форме и может быть выбрано из группы, которую составляют композиции на маслянистой основе, эмульсионной основе и мазевой основе.

[0056] Термин "композиция" или "рецептура" в значении, употребляемом в этом описании, касается лекарственного средства для местной доставки млекопитающему эффективных количеств активного вещества. Композиции, соответствующие настоящему изобретению, без каких-либо ограничений, могут присутствовать в терапевтических дозированных формах, таких как трансдермальная или топическая дозированная форма, такая как лосьон, мазь, спрей, аэрозоль, эмульсия, паста, суспензия, пена, крем, гель и т.п.; и упомянутая композиция может быть введена любыми приемлемыми путями или любыми комбинациями с устройством или устройствами или без них. В одном из аспектов настоящего изобретения упомянутую композицию вводят топически для лечения кожного заболевания, и она предпочтительно представляет собой полутвердую дозированную форму.

[0057] Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" в значении, употребляемом в этом описании, касается концентрации активного вещества в композиции, которая является достаточной для достижения намеченной цели в сравнении с пациентами, которые получали носитель. Она может варьироваться в зависимости от пациента, состояния и проведенного лечения. Точное количество, являющееся необходимым, будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, конкретного используемого носителя или вспомогательного вещества, способа введения и т.п. Таким образом, эффективное количество будет варьироваться в зависимости от конкретных обстоятельств, и такое количество может определить в конкретном случае специалист в этой области, используя лишь обычные эксперименты.

[0058] Термин "субъект" в значении, употребляемом в этом описании, касается любого млекопитающего, такого как человек, крыса, мышь, обезьяна и т.п. В одном из аспектов настоящего изобретения субъектом является человек. Термин "субъект" может быть взаимозаменяемым с термином "пациент". В одном из аспектов настоящего изобретения субъект страдает воспалительным кожным заболеванием. Воспалительное кожное заболевание выбрано из группы, которую составляют угри, псориаз, аллергический дерматит, зуд, атопический дерматит, аллергический дерматит, себорейный дерматит, контактный дерматит, эритема, экзема и т.п.

[0059] Термин "топическая композиция" в значении, употребляемом в этом описании, касается топической композиции, содержащей активное вещество.

[0060] Термин "родственные вещества" или "примеси" означает примеси деградации, которые образуются в композиции в течение срока годности, или связанные с процессом изготовления активного ингредиента примеси лекарственных веществ.

[0061] Термин "стабильность" или "стабильный" в значении, употребляемом в этом описании, включает как химическую, так и физическую стабильность. Термин "стабильность" означает способность лекарственного вещества или лекарственного средства оставаться в пределах установленных требований для сохранения своей идентичности, прочности, качества и чистоты по меньшей мере до окончания срока годности. Термин "химическая стабильность" означает склонность лекарственного средства противостоять изменениям или разложению вследствие химических реакций или вследствие воздействия кислорода, тепла, света, давления и т.п. Термин "физическая стабильность" означает сохранение физической и полиморфной формы активных веществ, такой как кристаллическая, аморфная или их смеси, и "химическая стабильность" означает

сохранение приемлемых концентраций примесей, связанных с лекарственными средствами.

[0062] Термин "комнатная температура" в значении, употребляемом в этом описании, означает любую температурную точку выше приблизительно  $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ . В некоторых аспектах настоящего изобретения комнатная температура означает любую температурную точку, выбранную между приблизительно  $5^{\circ}\text{C}$  и приблизительно  $35^{\circ}\text{C}$ .

[0063] Термины "вспомогательное вещество", или "топически приемлемое вспомогательное вещество", или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество", или "дерматологически приемлемое вспомогательное вещество" использованы как взаимозаменяемые для упоминания любого вспомогательного вещества, которое является приемлемым для использования в топических композициях, и которое не имеет никакого терапевтического эффекта, и может содействовать эстетическим свойствам или любой соответствующей нетерапевтической функции упомянутой топической композиции.

[0064] Термин "по существу свободный" в значении, употребляемом в этом описании, касается отсутствия или присутствия в некотором минимальном количестве, например, в количестве от приблизительно 0% до количества, которое составляет менее чем приблизительно 10%. В некоторых аспектах настоящего изобретения термин "по существу свободный" в значении, употребляемом в этом описании, означает, что упомянутое вещество, на которое ссылаются, присутствует в количестве менее чем приблизительно 10% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 9% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 8% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 7% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 6% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 5% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 4% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 3% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 2% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 1% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 0,01% от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 0,001% от общей массы композиции, или в количестве приблизительно 0% от общей массы композиции, или упомянутое вещество полностью отсутствует (т.е. составляет 0%). В случае, если термин "по существу свободный" использован перед

активным веществом или родственным веществом или веществами, тогда он касается количества менее чем 10% от общего количества активного вещества, а не от общей массы композиции.

[0065] Термин "несолюбилизированный" в значении, употребляемом в этом описании, касается количества приблизительно 90% указанного вещества в несолюбилизированной форме в упомянутой композиции, который означает, что указанное вещество является диспергированным в упомянутой композиции, или что его количество, которое не принимается во внимание, присутствует в солюбилизированной форме, т.е. количество менее чем приблизительно 10% указанного вещества может быть солюбилизировано, или разложено, или существовать в другой форме в композиции. Например, ссылка на то, что зилеутон присутствует в композиции в несолюбилизированной форме, означает его присутствие в количестве более чем приблизительно 90%, или в количестве более чем приблизительно 91%, или в количестве более чем приблизительно 92%, или в количестве более чем приблизительно 93%, или в количестве более чем приблизительно 94%, или в количестве более чем приблизительно 95%, или в количестве более чем приблизительно 96%, или в количестве более чем приблизительно 97%, или в количестве более чем приблизительно 98%, или в количестве более чем приблизительно 99%, или в количестве приблизительно 100% от общего количества зилеутона, диспергированного в композиции, а остальное количество зилеутона может существовать в виде солюбилизированного или деградированного до родственного вещества или веществ, или существовать в какой-либо другой форме.

[0066] Термин "маслянистая основа" в значении, употребляемом в этом описании, касается маслянистой композиции, содержащей одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой, в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции. Упомянутая маслянистая основа может содержать смесь веществ, не смешиваемых с водой, которые выбраны из жидких, твердых или полутвердых веществ, не смешиваемых с водой.

[0067] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа может быть в форме эмульсии типа вода в масле, эмульсии типа гликоль/вода в масле, эмульсии типа гликоль в воде или в форме мазевой основы.

[0068] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция не является эмульсией типа масло в воде.

[0069] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит в количестве по меньшей мере приблизительно 60%, или в количестве по

меньшей мере приблизительно 61%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 62%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 63%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 64%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 65%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 66%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 67%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 68%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 69%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 70%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 71%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 72%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 73%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 74%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 75%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 76%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 77%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 78%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 79%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 80%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 81%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 82%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 83%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 84%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 85%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 86%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 87%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 88%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 89%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 90%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 91%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 92%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 93%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 94%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 95%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 96%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 97%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 98%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 99%, или в количестве по меньшей мере приблизительно 100% одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой, исходя из общей массы маслянистой основы.

[0070] Вещество, не смешиваемое с водой, выбрано из группы, которую составляют один или несколько загустителей, маслянистая основа, жидкое маслянистое вещество, усилитель проникновения через кожу и/или маслянистый носитель.

[0071] Термин "маслянистый носитель" в значении, употребляемом в этом описании, касается неактивного вспомогательного вещества или веществ, которые являются веществами, не смешиваемыми с водой, или смесью нескольких веществ, не

смешиваемых с водой, и присутствуют в композиции, соответствующей настоящему изобретению, в большем количестве, чем любое другое вспомогательное вещество или вспомогательные вещества. В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутый маслянистый носитель касается одного или нескольких веществ, не смешиваемых с водой, которые имеют температуру плавления более чем приблизительно 35°C.

[0072] Термин "фармацевтически приемлемые соли" в значении, употребляемом в этом описании, касается активного вещества, полученного путем взаимодействия активного вещества или веществ с кислотами, неорганическими основаниями, органическими основаниями, веществами, имеющими кислотную группу, солями щелочноземельных металлов, аминокислотами. Фармацевтически приемлемые соли будут сохранять терапевтическую эффективность и свойства активного вещества или веществ. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли полученные взаимодействием соединения, охарактеризованного в этом описании, с кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получены путем взаимодействия соединения, которое имеет кислотную группу, охарактеризованного в этом описании, с основанием для получения соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такой как соль натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, такой как соль кальция или магния, соли органических оснований, такой как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п., или другими методами, охарактеризованными ранее. Фармакологически приемлемые соли специально не ограничены, поскольку они могут быть использованы в лекарственных средствах. К примерам соли, которую соединения, охарактеризованные в этом описании, образуют с основанием, относятся следующие соли: соли этого соединения с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий; соли этого соединения с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; соли этого соединения с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; и соль аммония. Соли могут быть солями присоединения кислоты, которые конкретно иллюстрируются солями присоединения кислоты с минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота,

пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислыми аминокислотами, такими как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

[0073] В некоторых аспектах настоящего изобретения фармацевтически приемлемые соли также охватывают соли присоединения кислоты, сольваты, пролекарства и полиморфные модификации этого активного вещества.

[0074] Это изобретение касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу.

[0075] В одном из аспектов настоящего изобретения композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, которую составляют консервант, полимер, загуститель, вода, вещество, смешиваемое с водой, вещество, не смешиваемое с водой, смягчающее средство, растворитель, усилитель проникновения через кожу, поверхностно-активное вещество, вещество, модифицирующее pH, антиоксидант и их комбинация.

[0076] Термин "консервант" в значении, употребляемом в этом описании, касается, но без ограничения ими, натурального или синтетического химического вещества, которое предотвращает разложение композиции вследствие роста микробов или нежелательных химических изменений. Консерванты желателно вводить в состав композиции для защиты от роста потенциально вредных микроорганизмов, поскольку микроорганизмы, как правило, растут в водной фазе, а также могут находиться в гидрофобной или масляной фазе. К примерам консервантов, которые могут быть использованы в этом изобретении, относятся, но без ограничения ими, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол, бензиловый спирт, хлорокрезол, хлорид бензалкония, хлорид цетримониума, эдетат натрия, эдетат динатрия, борная кислота, сорбиновая кислота и любые их смеси.

[0077] Термин "полимер" в значении, употребляемом в этом описании, касается, но без ограничения ими, карбомеров, коллоидного диоксида кремния, целлюлозы и производных, таких как целлюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза, карбоксилат ацетопропионата целлюлозы, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиэтилэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза, гидроксибутилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, натрийсульфат целлюлозы, ацетофталаты целлюлозы, ацетобутираты целлюлозы, фталаты

гидроксипропилметилцеллюлоза и их смеси. Термин "полимер" или "полимерное вещество" не охватывает углеводороды, вазелин, парафин, циклометикон, силоксан, силиконовые вещества, смолы и т.п.

[0078] Термины "загустительное вещество", или "загуститель", или "гелеобразующее вещество", или "желирующий компонент" употребляют как взаимозаменяемые для обозначения вещества, которое увеличивает толщину, твердость или вязкость композиции и придает объем композиции.

[0079] К загустителям, которые могут быть использованы в этом изобретении, относятся карбомеры, коллоидный диоксид кремния, целлюлоза и производные, такие как целлюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза, карбоксилат ацетопропионата целлюлозы, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиэтилэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза, гидроксибутилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, натрийсульфат целлюлозы, ацетофталаты целлюлозы, ацетобутираты целлюлозы, фталаты гидроксипропилметилцеллюлоза и их смеси. К другим полезным загустителям относятся аравийская камедь, агар, альгин, альгиновая кислота, альгинат аммония, амилопектин, альгинат кальция, карагенан кальция, карнитин, карагенан, декстрин, желатин, гелановая камедь, гуаровая камедь, гуар гидроксипропилтримония хлорид, гекторит, гиалуроновая кислота, гидратированный диоксид кремния, гидроксипропилхитозан, гидроксипропилгуар, камедь караи, бурые водоросли, камедь семян робинии, камедь натто, альгинат калия, карагенан калия, камедь склероция, карбоксиметилдекстран натрия, карагенан натрия, трагакантовая камедь, ксантановая смола, синтетические и натуральные клеи, полимерные смолы, цетиловый спирт, воск из цетиловых сложных эфиров, парафин, стеариловый спирт, лауриловый спирт, цетостеариловый спирт, белый воск, желтый воск, пчелиный воск, белый пчелиный воск, канделильский воск, эмульсионный воск, хлопковый воск, карнаубский воск, воск байберри, воск рисовых отрубей, твердый жир, цетилпальмитат, твердый парафин, миристиловый спирт, церезиновый воск и их смеси. Также полезными являются сополимеры акриловой кислоты/этилакрилата и карбоксивиниловые полимеры под торговой маркой Carbopol resins. К другим примерам относятся Sepineo™ P 600, продукты Carbopol®, PEG 400, Eudragit® 100, Eudragit® RSPO, Eudragit® RLPO, Eudragit® ND40, Plasdone®, Dry-FLO (октенилсукцинат алюминиевого крахмала), сополимеры на основе бутилметакрилата и метилметакрилата (Plastoid® B).

[0080] Приемлемые загустители могут содержать воскоподобные материалы, такие как канделила, карнауба, пчелиный воск, спермацет, байберри, монтан-воск, озокерит, церезиновый воск, воск из цетиловых сложных эфиров, парафин, синтетические воски, такие как воски Фишера-Тропша, силиконовые воски, микрокристаллические воски и т.п.; мыла, такие как соли натрия и калия высших жирных кислот, т.е. кислот, которые имеют от 12 атомов до 22 атомов углерода; амиды высших жирных кислот; амиды алкилоламинов высших жирных кислот; ацетали дибензальдегида-моносorbita; ацетаты, пропионаты и лактаты щелочных металлов и щелочноземельных металлов; и их смеси.

[0081] Термин "растворитель" в значении, употребляемом в этом описании, касается вещества, которое используется для солюбилизации активного вещества в композиции. В некоторых аспектах настоящего изобретения термин "растворитель", использованный в этом описании, может быть взаимозаменяемым для обозначения усилителя проникновения через кожу, солюбилизатора, жидкого вещества, не смешиваемого с водой, и т.п.

[0082] Термин "поверхностно-активное вещество" или "эмульгирующее вещество" в значении, употребляемом в этом описании, касается химического вещества, которое является амфифильным и способным образовывать эмульсионную композицию. В одном из аспектов настоящего изобретения упомянутое поверхностно-активное вещество выбрано из группы, которую составляют анионогенные, катионогенные, неионогенные и амфотерные поверхностно-активные вещества.

[0083] Анионогенные поверхностно-активные вещества диссоциируют в воде на амфифильный анион и катион (обычно щелочной металл или аммиак). Амфифильная часть обычно содержит кислотную, сульфатную или сульфонатную группу, которая несет отрицательный заряд. К анионным поверхностно-активным веществам, которые используются в фармацевтических препаратах, относятся мыла со щелочными металлами (одновалентные алкилкарбоксилаты), которые являются солями натрия и калия высших жирных кислот. Их часто изготавливают из растительных масел или специфических жирных кислот, таких как стеариновая кислота, лауриновая кислота или олеиновая кислота; могут также быть использованы животные жиры, такие как таловый жир. Аммиачное мыло имеет аналогичные свойства. Также могут быть использованы мыла с металлами (поливалентные алкилкарбоксилаты), соли кальция, цинка, магния и алюминия высших жирных кислот. Также могут быть использованы аминные мыла, которые являются аминными солями жирных кислот, и к которым относятся троламин (триэтанолламин) стеарат и диоламин (диэтанолламин) стеарат.

[0084] Катионогенные поверхностно-активные вещества используют отдельно или в сочетании с другим эмульгирующим веществом или веществами.

[0085] Неионогенные поверхностно-активные вещества, гликоль и глицериновые сложные эфиры (сложные моноэфиры этиленгликоля, диэтиленгликоля и пропиленгликоля, и сложные моно- или диэфиры глицерина), которые содержат как сложные эфиры, так и гидроксильные группы, широко используют как неионогенные поверхностно-активные вещества. Сложные эфиры макрогола: Полиэтоксילирование гликолей придает дополнительную гидрофильность, которая возрастает со степенью этоксילирование, а также используют сложные эфиры жирных кислот с широким спектром макроголей (полиэтиленгликоли). Простые эфиры гликоля: Простые эфиры гликолей с жирными спиртами, как правило, входят в тот же класс, что и простые эфиры макрогола, и их используют аналогичным образом. Простые эфиры макрогола: Простые эфиры макроголей с жирными спиртами (сложные алкиловые эфиры макрогола) или алкилфенолы (ариловые простые эфиры макрогола) имеют свойства, подобные сложным эфирам макроголей, но простая эфирная связь является более стойкой к гидролизу, делая простые эфиры макроголей более стойкими к действию кислот и щелочей. Сложные эфиры многоатомных спиртов: Сложные эфиры жирных кислот многоатомных спиртов, таких как полимеры глицерина (полиглицерины), сорбит и сахароза, также имеют свойства неионогенных поверхностно-активных веществ. Сложные эфиры сорбитана (сложные эфиры циклических моно- или диангидридов сорбита с жирными кислотами) являются маслорастворимыми, вододисперсионными, неионогенными поверхностно-активными веществами и являются эффективными эмульгаторами вода в масле. Полисорбаты (полиэтоксילированные сложные эфиры сорбитана) являются более гидрофильными водорастворимыми веществами, и их используют как эмульгирующие вещества типа масло в воде. Полоксамеры представляют собой сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена.

[0086] Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ выбраны из группы, которую составляют, но без ограничения ими, ацетоглицериды, сложные эфиры диэтиленгликоля, простые эфиры диэтиленгликоля, сложные эфиры этиленгликоля, глицерилбегенат, сложные моно- и диэфиры глицерила, глицерилмонокаприлокапрат, глицерилмонолинолеат, глицерилмоноолеат, глицерилстеарат, цетостеариловые простые эфиры макрогола, сложные эфиры макрогола/глицерина, макрогол-6-глицерилкаприлокапрат, макрогол-20-глицерилмоностеарат, макрогол-15-гидроксистеарат, макроголлаурат, лауриловые простые эфиры макрогола, монометиловые

простые эфиры макрогола, макрогололеаты, олеиновые простые эфиры макрогола, макрогол-40-сорбитолгептаолеат, макроголстеараты, макроголглицеролкокоаты, ноноксинолы, октоксинолы, олеилолеат, пальмитиновая кислота, полксамеры, полиоксилкасторовое масло, полиоксил гидрогенизированные касторовые масла, полисорбаты, поливиниловый спирт, пропиленгликолькаприлаты, пропиленгликольдиацетаты, пропиленгликольлаураты, пропиленгликольмонопальмитостеараты, квиллайя, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры сахарозы, триглицеролдиизостеарат, тилоксапол. Сложные эфиры гликоля и глицерина выбраны из группы, которую составляют глицерилбегенат, сложные моно- и диэфиры глицерила, глицерилмонокаприлокапрат, глицерилмонолинолеат, глицерилмоноолеат, глицерилдистеарат, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, сложные эфиры диэтиленгликоля, такие как диэтиленгликольмонолаурат, диэтиленгликольмоноолеат, диэтиленгликольмоностеарат, диэтиленгликольпальмитостеарат, сложные эфиры этиленгликоля, такие как этиленгликольдистеарат, этиленгликольмонопальмитостеарат, сложные эфиры пропиленгликоля, такие как пропиленгликольдикаприлокапрат, пропиленгликольмонокаприлат, пропиленгликольдиацетат, пропиленгликольдилаурат, пропиленгликольмонолаурат, пропиленгликольмонопальмитостеарат, простые эфиры гликоля, простые эфиры диэтиленгликоля, такие как моноэтиловый простой эфир диэтиленгликоля, производные макрогола, такие как этоксилированные сложные эфиры глицерина, макрогол-6-глицерилкаприлокапрат, макрогол-20-глицерилмоностеарат, макроголглицерококоаты, полиоксил-35-касторовое масло, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло, сложные эфиры макрогола, такие как макрогол-15-гидроксистеарат, лаураты макрогола, олеаты макрогола, стеараты макрогола, сложные эфиры макрогола/глицерина, такие как бегеноилмакроголглицериды, каприлокапроилмакроголглицериды, лауроилмакроголглицериды, линолеоилмакроголглицериды, олеилмакроголглицериды, стеароилмакроголглицериды, алкиловые простые эфиры макрогола, такие как лауриловые простые эфиры макрогола, монометилловые простые эфиры макрогола, олеиловые простые эфиры макрогола, ариловые простые эфиры макрогола, такие как ноноксинол 9, ноноксинол 10, ноноксинол 11, октоксинол 9, октоксинол 10, тилоксапол; сложные эфиры многоатомных спиртов, такие как сложные эфиры полиглицерина, диизостеарат триглицерина, сложные эфиры сорбитана, такие как лаурат сорбитана, олеат сорбитана, пальмитат сорбитана, сесквиолеат сорбитана, стеарат сорбитана, триолеат сорбитана, тристеарат сорбитана,

сложные эфиры макрогол сорбитана, такие как макрогол-40-сорбитол гептаолеат, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80, полисорбат 85, сложные эфиры сахарозы, полочсамеры, такие как полочсален, полочсамер 188, полочсамер 407.

[0087] Поверхностно-активное вещество представляет собой, но без ограничения ими, кокоамфодиацетат динатрия, оксиэтиленированный глицерилкокоат (7 EO), PEG-20 гексадецил сукцинат, PEG-15 стеариловый простой эфир, рицинолеиновые соли моноэтаноламида моносультфосукцината, оксиэтиленированный гидрогенизированный рицинолеиновый триглицерид, который содержит 60 единиц оксида этилена, такие как продукты, которые продаются компанией BASF под торговыми марками CREMOPHOR<sup>®</sup> RH 60 или CREMOPHOR<sup>®</sup> RH 40 (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло), полимеры, такие как полочсамеры, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида, а также жирные вещества, нетвердые при комнатной температуре (т.е. при температурах от приблизительно 20°C до 35°C), такие как кунжутное масло, масло сладкого миндаля, масло абрикосовых косточек, подсолнечное масло, октоксиглицерилпальмитат (или пальмитат 2-этилгексилглицерилового простого эфира), октоксиглицерилбегенат (или бегенат 2-этилгексилглицерилового простого эфира), диоктиладипат и тартраты разветвленных двухатомных спиртов. Эфиры жирных кислот и сорбитана представляют собой серию смесей частичных сложных эфиров сорбита и его моно- и диангидридов с жирными кислотами. К сложным эфирам сорбитана относятся продукты, которые продаются как ARLACEL<sup>®</sup> 20, ARLACEL<sup>®</sup> 40, ARLACEL<sup>®</sup> 60, ARLACEL<sup>®</sup> 80, ARLACEL<sup>®</sup> 83, ARLACEL<sup>®</sup> 85, ARLACEL<sup>®</sup> 987, ARLACEL<sup>®</sup> C, PEG-6 стеарат и стеарат гликоля и PEG-32 стеарат (TEFOSE<sup>®</sup> 63), а также PEG-6 стеарат и PEG-32 стеарат (TEFOSE<sup>®</sup> 1500), стеарат глицерила и PEG 100 стеарат (TEFOSE<sup>®</sup> 165) и любые их смеси. Полиэтиленгликолевые простые эфиры стеариновой кислоты входят в другую группу эмульгаторов, которые можно использовать в эмульсиях. К примерам полиэтиленгликолевых простых эфиров стеариновой кислоты относятся, но без ограничения ими, стеарет-2, стеарет-4, стеарет-6, стеарет-7, стеарет-10, стеарет-11, стеарет-13, стеарет-15, стеарет-20, полиэтиленгликолевые простые эфиры стеарилового спирта (стеарет-21) и любые их смеси. К другим эмульгирующим веществам относятся лаурилсульфат натрия, бромид цетилтриалкиламмония, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбитана и жирных кислот и любые их смеси.

[0088] К неионогенным поверхностно-активным веществам относятся те вещества, которые можно широко определить как продукты конденсации длинноцепочечных спиртов, например, спиртов C<sub>8-30</sub>, с сахарными или крохмальными полимерами, т.е.

гликозидами. К разным сахарам относятся, но без ограничения ими, глюкоза, фруктоза, манноза и галактоза, к разным длинноцепочечным спиртам относятся, но без ограничения ими, дециловый спирт, цетиловый спирт, стеариловый спирт, лауриловый спирт, миристиловый спирт, олеиловый спирт и любые их смеси.

[0089] К другим полезным неионогенным поверхностно-активным веществам относятся продукты конденсации алкиленоксидов с жирными кислотами, такие как сложные эфиры алкиленоксида и жирных кислот. Другие неионогенные поверхностно-активные вещества представляют собой продукты конденсации алкиленоксидов с 2 молями жирных кислот, такие как сложные диэфиры алкиленоксида и жирных кислот.

[0090] К примерам амфотерных и цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ относятся те вещества, которые широко описаны как производные алифатических вторичных и третичных аминов, в которых алифатический радикал может иметь неразветвленную или разветвленную цепь; при этом один из алифатических заместителей содержит от приблизительно 8 атомов до приблизительно 22 атомов углерода, и один содержит анионогенную водосолюбилизирующую группу, например, карбокси-, сульфонат, сульфат, фосфат или фосфонат.

[0091] Силиконовые поверхностно-активные вещества обычно представляют собой органически модифицированные органополисилоксаны, которые иногда называют силиконовыми поверхностно-активными веществами. К полезным силиконовым эмульгирующим веществам относятся диметикон кополиолы. Эти материалы представляют собой полидиметилсилоксаны, которые были модифицированы с включением простых полиэфирных боковых цепей, таких как полиэтиленоксидные цепи, полипропиленоксидные цепи, смеси этих цепей и полиэфирные цепи, которые содержат составляющие, полученные как из этиленоксида, так и из пропиленоксида.

[0092] К коэмульгаторам или вторичным поверхностно-активным веществам относятся, но без ограничения ими, полиоксилглицериды, такие как олеил-макроголглицериды (LABRAFIL<sup>®</sup> M 1944CS), линолеил-макроголглицериды (LABRAFIL<sup>®</sup> M 2125CS), каприлокапроил-макроголглицериды (LABRASOL<sup>®</sup>), цетиловый спирт (и) цетет-20 (и) стеарет-20 (EMULCIRETM 61 WL 2659), глицерилстеарат (и) PEG-75 стеарат (GELOT<sup>®</sup> 64), d-альфа токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS) и любые их смеси.

[0093] Термин "масло" в значении, употребляемом в этом описании, касается одного или нескольких веществ, не смешиваемых с водой. В одном из аспектов настоящего изобретения маслянистое вещество является жидким веществом, не

смешиваемым с водой, т.е. является жидкостью при комнатной температуре, выбранной из группы, которую составляют изопропилмирикат, изопропилпальмитат, масла натурального происхождения, такие как миндальное масло, кокосовое масло, оливковое масло, пальмовое масло, арахисовое масло и т.п., жирные кислоты, такие как лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота и стеариновая кислота, сложные эфиры одноатомных спиртов и жирные кислоты, такие как этиллаурат, изопропилаурат, этилмирикат, *n*-пропилмирикат, изопропилмирикат, этилпальмитат, изопропилпальмитат, метилпальмитат, метилстеарат, этилстеарат, изопропилстеарат, бутилстеарат, изобутилстеарат, амилстеарат, изоамилстеарат, разветвленные или неразветвленные длинноцепочечные алифатические спирты, такие как лауриловый спирт, миристиловый спирт и стеариловый спирт, или их смеси. К примерам смягчающих средств относятся каприловые/каприновые триглицериды, касторовое масло, цетеарет-20, цетеарет-30, цетеариловый спирт, цетет-20, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, цетилстеариловый спирт, какаоовое масло, диизопропиладипат, глицерин, алантоин, глицерил моноолеат, глицерил моностеарат, глицерил стеарат, изопропилмирикат, изопропилпальмитат, ланолин, ланолиновый спирт, гидрогенизированный ланолин, вазелиновые масла, белый полутвердый парафин, линолевая кислота, минеральное масло, олеиновая кислота, белый вазелин, силиконы и их смеси.

[0094] Термин "смягчающие средства" в значении, употребляемом в этом описании, касается веществ, которые смягчают и успокаивают кожу. Их применяют для профилактики сухости и образования чешуек на коже. К примерам смягчающих средств, которые могут быть использованы в этом изобретении, относятся, но без ограничения ими, масла натурального происхождения, такие как миндальное масло, кокосовое масло, оливковое масло, пальмовое масло, арахисовое масло и т.п., жирные кислоты, такие как лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота и стеариновая кислота, сложные эфиры одноатомных спиртов и жирных кислот, такие как этиллаурат, изопропилаурат, этилмирикат, *n*-пропилмирикат, изопропилмирикат, этилпальмитат, цетилпальмитат, изопропилпальмитат, метилпальмитат, метилстеарат, этилстеарат, изопропилстеарат, бутилстеарат, изобутилстеарат, амилстеарат и изоамилстеарат, гликоли, такие как этиленгликоль, диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль, разветвленные алифатические спирты, такие как лауриловый спирт, миристиловый спирт и стеариловый спирт, или их смеси. К примерам смягчающих средств относятся каприловые/каприновые триглицериды (среднецепочечные триглицериды), касторовое масло, цетеарет-20, цетеарет-30, цетеариловый спирт, цетет-20, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт,

цетилстеариловый спирт, какаоовое масло, диизопропиладипат, глицерин, PPG-15 стеариловый простой эфир, глицерил моноолеат, глицерил моностеарат, глицерил стеарат, изопропилмиристанат, изопропилпальмитат, ланолин, ланолиновый спирт, гидрогенизированный ланолин, производные ланолина, холестерин, вазелиновые масла, линолевая кислота, минеральное масло, олеиновая кислота, изостеарил неопентаноат, октилстеарат, изоцетилстеарат, миристилмиристанат, октилдодеканол, 2-этилгексилпальмитат (октилпальмитат), диметикон, фенилтриметикон, циклометикон, C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> алкилбензоаты, диметиконол, белый вазелин, полиэтиленгликоль, простые эфиры полиоксиэтиленгликоля и жирных кислот, глицерилтрикаприлат, силиконы и их смеси. Смягчительные средства, смешиваемые с водой, выбраны из группы, которую составляют глицерин, сорбит, октилдодеканол, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (2-20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0095] В одном из аспектов настоящего изобретения смягчающими средствами являются жидкие вещества, не смешиваемые с водой, выбранные из группы, которую составляют одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой, выбранных из группы, которую составляют жирный спирт или спирты, жирная кислота или кислоты, сложные эфиры жирных кислот, терпены, минеральное масло, полутвердый парафин, твердый парафин, вазелин, смеси минерального масла и ланолиновых спиртов, кокосовое масло, миндалевое масло, ланолин, смесь вазелина и ланолиновых спиртов, растительные масла и их смеси.

[0096] В одном из аспектов настоящего изобретения смягчительные вещества или жидкое вещество, не смешиваемое с водой, выбраны из группы, которую составляют изопропилмиристанат, среднецепочечный триглицерид, стеариновая кислота, миристиловый спирт, олеиновая кислота, олеиловый спирт, октилдодеканол, минеральное масло, парафин, вазелиновое масло, миндальное масло, дибутилсебацат, лимонен, воск из цетилового сложного эфира, изопропилпальмитат, циклометикон, церезиновый воск, воск из цетилового сложного эфира, глицерилтрикаприлат; трикаприлин, пропиленгликольмонолаурат, октановая кислота, октилдодецилмиристанат, изостеариловый спирт, олеилолеат, PPG-15 стеариловый простой эфир и любая их комбинация.

[0097] Термин "антиоксиданты" в значении, употребляемом в этом описании, касается веществ, которые ингибируют окисление или ингибируют реакции, вызванные кислородом или пероксидами. Антиоксиданты, в частности антиоксиданты, растворимые в липидах, могут всасываться в клеточную мембрану, чтобы нейтрализовать кислородные

радикалы и тем самым защитить мембрану. К приемлемым антиоксидантам, которые могут быть использованы в этом изобретении, относятся, но без ограничения ими, моногидрат лимонной кислоты, аскорбиновая кислота (витамин С), глутатион, метабисульфит натрия, липоевая кислота, мочева кислота, сорбиновая кислота, каротины, альфа-токоферол (витамин Е), ТPGS (*D*-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат), убихинол, бутилированный гидроксанизол, бутилированный гидрокситолуол, бензоат натрия, пропилгалат (PG, E310) и третичный бутилгидрохинон.

[0098] Термин "вещество, модифицирующее рН," в значении, употребляемом в этом описании, касается органического или неорганического химического вещества, которое используют для регулирования рН композиции, выбранного из группы, которую составляют слабая органическая кислота, слабые неорганические кислоты, основания, щелочное вещество или вещества и т.п. Вещество, модифицирующее рН, выбрано из группы, которую составляют, но без ограничения ими, основания, такие как гидроксид кальция, гидроксид натрия, гидроксид калия; амины, такие как триэтаноламин; кислоты, такие как лимонная кислота, молочная кислота, хлористоводородная кислота.

[0099] Топическая композиция, соответствующая этому изобретению, содержит один или несколько жирных спиртов. Примерами жирного спирта являются насыщенный или ненасыщенный алифатический спирт, который имеет от 8 атомов до 25 атомов углерода, неразветвленный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный алифатический спирт, примерами которых являются, но без ограничения ими, бегениловый спирт, цетостеариловый спирт, олеиловый спирт, цетиловый спирт, изоцетиловый спирт, изостеариловый спирт, лауриловый спирт, миристиловый спирт, стеариловый спирт, C<sub>30-50</sub> спирты и ланолиновый спирт.

[0100] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой.

[0101] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0102] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит одно или несколько твердых веществ, не смешиваемых с водой, которые имеют температуру плавления более чем приблизительно 35°C, и одно или несколько

жидких веществ, не смешиваемых с водой.

[0103] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей (а) активное вещество, (b) маслянистую основу, содержащую один или несколько загустителей, и с) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0104] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей: а) активное вещество; b) маслянистую основу, содержащую один или несколько загустителей; и с) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом упомянутое активное вещество присутствует в упомянутой композиции в несолубилизированной форме.

[0105] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно 35°C; при этом упомянутый усилитель проникновения через кожу является жидким при комнатной температуре, и упомянутый усилитель проникновения через кожу выбран из группы, которую составляют нижние спирты, гликоль, сложные эфиры гликоля, простые эфиры гликоля, жирные кислоты, жирные спирты, сложные эфиры жирных кислот, среднецепочечные триглицериды, терпены, алканы, сульфоксиды, азотистые соединения, производные изосорбида и их комбинации.

[0106] Термин "усилитель проникновения" или "усилитель проникновения через кожу" в значении, употребляемом в этом описании, означает усиление скорости проникновения лекарственных препаратов через кожу или слизистую оболочку. Усилители проникновения также называют "ускорителями" и "промоторами поглощения". В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутый усилитель проникновения через кожу является одним или несколькими веществами, не смешиваемыми с водой, при этом упомянутые усилители проникновения, не смешиваемые с водой, выбраны из группы, которую составляют, но без ограничения ими, жирный спирт или спирты, жирная кислота или кислоты, простые эфиры жирных спиртов, сложные эфиры жирных кислот, терпены, минеральное масло, полутвердый парафин, твердый парафин, вазелин, смесь минерального масла и ланолиновых спиртов, кокосовое масло, миндальное масло, ланолин, смесь вазелина и ланолиновых спиртов, растительные масла и их смеси. Жирный спирт или спирты выбраны из группы, которую составляют, но без ограничения ими, стеариловый спирт, изостеариловый спирт, линолениловый спирт, октилдодеканол, олеиловый спирт, лауриловый спирт, бегениловый спирт и т.п. Жирная кислота или

кислоты выбраны из группы, которую составляют, но без ограничения ими, олеиновая кислота, изостеариновая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, *n*-октановая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота и т.п. Простые эфиры жирного спирта или спиртов выбраны из группы, которую составляют простые эфиры стеарилового спирта, такие как простые эфиры полипропиленгликоля 15 и подобные эфиры. Сложные эфиры жирной кислоты или кислот выбраны из группы, которую составляют, но без ограничения ими, этилолеат, полиглицерил-3-диолеат, триглицериды олеиновой кислоты, триглицериды капроевой кислоты, диизопропиладипат, октилдодекоanol, дибутилсебацат, диизопропилсебацат, изопропилмирилат, изопропилпальмитат, среднецепочечные триглицериды, метилпропионат и т.п. Растительные масла выбраны из группы, которую составляют, но без ограничения ими, миндальное масло, кокосовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, льняное масло, норковый жир, оливковое масло, пальмовое масло, подсолнечное масло, ореховое масло и т.п.

[0107] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является один или несколько сложных эфиров жирных кислот. Сложные эфиры жирных кислот представляют собой разновидность сложных эфиров, которые являются результатом взаимодействия жирной кислоты со спиртом; примерами являются диизопропилсебацат, дибутилсебацат, изопропилмирилат, изопропилпальмитат, метилпропионат и любая их смесь. Изопропилмирилат представляет собой сложный эфир изопропилового спирта и миристиновой кислоты.

[0108] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей (а) активное вещество и (б) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0109] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутый усилитель проникновения через кожу присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 19%, или в количестве менее чем приблизительно 18%, или в количестве менее чем приблизительно 17%, или в количестве менее чем приблизительно 16%, или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 14% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 13% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 12% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 11% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно

9% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 8% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 7% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 6% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 4% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 3% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 2% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 1% (масс.) от общей массы композиции.

[0110] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (a) активное вещество и (b) маслянистую основу, содержащую (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно 35°C; при этом упомянутый усилитель проникновения через кожу является жидким при комнатной температуре.

[0111] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутый усилитель проникновения через кожу присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0112] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутый усилитель проникновения через кожу представляет собой вещество, не смешиваемое с водой, и действует как смягчающее средство в композиции.

[0113] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей (a) активное вещество и (b) маслянистую основу, содержащую (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно 35°C; при этом массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет от приблизительно 1:5 до приблизительно 1:9,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет приблизительно 2:7, 1:5, 2:11, 1:6, 1:13, 1:7, 2:15, 1:8, 2:17, 1:9, 2:19, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17 и 1:18.

[0114] Это изобретение касается маслянистой основы, которая содержит (a) активное вещество и (b) маслянистый носитель; при этом упомянутая маслянистая основа также содержит один или несколько компонентов, выбранных из группы, которую составляют консервант, полимер, загуститель, вода, вещество, смешиваемое с водой, вещество, не смешиваемое с водой, растворитель, усилитель проникновения через кожу, поверхностно-активное вещество, эмульгирующее вещество, антиоксидант и их

комбинации.

[0115] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) загуститель, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель.

[0116] В некоторых аспектах настоящего изобретения взаимозаменяемо с термином "загуститель или загустители" могут использоваться термины "загустительный компонент" или "желирующий компонент".

[0117] В одном из аспектов настоящего изобретения загуститель выбран из группы, которую составляют белый воск, микрокристаллический воск, эмульгирующий воск, коллоидный диоксид кремния и т.п.

[0118] В одном из аспектов настоящего изобретения загуститель присутствует в количестве 0%, или в количестве приблизительно 0%, или в количестве приблизительно 1%, или в количестве приблизительно 2%, или в количестве приблизительно 3%, или в количестве приблизительно 4%, или в количестве приблизительно 5%, или в количестве приблизительно 6%, или в количестве приблизительно 7%, или в количестве приблизительно 8%, или в количестве приблизительно 9%, или в количестве приблизительно 10%, или в количестве приблизительно 11%, или в количестве приблизительно 12%, или в количестве приблизительно 13%, или в количестве приблизительно 14%, или в количестве приблизительно 15%, или в количестве приблизительно 16%, или в количестве приблизительно 17%, или в количестве приблизительно 18%, или в количестве приблизительно 19%, или в количестве приблизительно 20%, или в количестве приблизительно 21%, или в количестве приблизительно 22%, или в количестве приблизительно 23%, или в количестве приблизительно 24%, или в количестве приблизительно 25%, или в количестве приблизительно 26%, или в количестве приблизительно 27%, или в количестве приблизительно 28%, или в количестве приблизительно 29%, или в количестве приблизительно 30%, или в количестве приблизительно 31%, или в количестве приблизительно 32%, или в количестве приблизительно 33%, или в количестве приблизительно 34%, или в количестве приблизительно 35%, или в количестве приблизительно 36%, или в количестве приблизительно 37%, или в количестве приблизительно 38%, или в количестве приблизительно 39%, или в количестве приблизительно 40%, или в количестве приблизительно 41%, или в количестве приблизительно 42%, или в количестве приблизительно 43%, или в количестве

приблизительно 44%, или в количестве приблизительно 45%, или в количестве приблизительно 46%, или в количестве приблизительно 47%, или в количестве приблизительно 48%, или в количестве приблизительно 49%, или в количестве приблизительно 50% от общей массы композиции.

[0119] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция по существу не содержит полимерного вещества.

[0120] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция не содержит полимерных веществ, таких как целлюлоза, карбомеры и т.п.

[0121] В одном из аспектов настоящего изобретения загуститель содействует предотвращению разделению фаз, оседанию или синерезису композиции в течение периода времени, продолжительностью по меньшей мере приблизительно три месяца.

[0122] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой, которые будут действовать как загуститель в композиции.

[0123] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель или загустители выбраны из группы, которую составляют одно или несколько веществ из группы, которую составляют анионогенный эмульгирующий воск, пчелиный воск, карнаубский воск, воск из цетилового сложного эфира, неионогенный эмульгирующий воск, белый воск и желтый воск.

[0124] В некоторых аспектах настоящего изобретения загустителем является белый воск, содержание которого составляет от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 45% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 40% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 35% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 30% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 25% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 20% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 15% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 10% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 5% (масс.) от общей массы композиции.

[0125] В некоторых аспектах настоящего изобретения загустителем является микрокристаллический воск, содержание которого составляет от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 45% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 40% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 35% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 30% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 25% (масс.), или от приблизительно



приблизительно 45% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 40% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 35% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 30% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 25% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 20% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 15% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 10% (масс.), или от приблизительно 1% (масс.) до приблизительно 5% (масс.) от общей массы композиции.

[0130] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель имеет температуру плавления более чем приблизительно 35°C.

[0131] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель имеет температуру плавления от приблизительно 38°C до приблизительно 40°C.

[0132] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель имеет температуру плавления более чем приблизительно 40°C.

[0133] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель имеет температуру плавления более чем приблизительно 50°C.

[0134] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель имеет температуру плавления более чем приблизительно 60°C.

[0135] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель имеет температуру плавления от приблизительно 40°C до приблизительно 120°C.

[0136] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель имеет температуру плавления приблизительно 35°C, или приблизительно 36°C, или приблизительно 37°C, или приблизительно 38°C, или приблизительно 39°C, или приблизительно 40°C, или приблизительно 41°C, или приблизительно 42°C, или приблизительно 43°C, или приблизительно 44°C, или приблизительно 45°C, или приблизительно 46°C, или приблизительно 47°C, или приблизительно 48°C, или приблизительно 49°C, или приблизительно 50°C, или приблизительно 51°C, или приблизительно 52°C, или приблизительно 53°C, или приблизительно 54°C, или приблизительно 55°C, или приблизительно 56°C, или приблизительно 57°C, или приблизительно 58°C, или приблизительно 59°C, или приблизительно 60°C, или приблизительно 61°C, или приблизительно 62°C, или приблизительно 63°C, или приблизительно 64°C, или приблизительно 65°C, или приблизительно 66°C, или приблизительно 67°C, или приблизительно 68°C, или приблизительно 69°C, или

приблизительно 70°C, или приблизительно 71°C, или приблизительно 72°C, или приблизительно 73°C, или приблизительно 74°C, или приблизительно 75°C, или приблизительно 76°C, или приблизительно 77°C, или приблизительно 78°C, или приблизительно 79°C, или приблизительно 80°C, или приблизительно 81°C, или приблизительно 82°C, или приблизительно 83°C, или приблизительно 84°C, или приблизительно 85°C, или приблизительно 86°C, или приблизительно 87°C, или приблизительно 88°C, или приблизительно 89°C, или приблизительно 90°C, или приблизительно 91°C, или приблизительно 92°C, или приблизительно 93°C, или приблизительно 94°C, или приблизительно 95°C, или приблизительно 96°C, или приблизительно 97°C, или приблизительно 98°C, или приблизительно 99°C, или приблизительно 100°C, или приблизительно 101°C, или приблизительно 102°C, или приблизительно 103°C, или приблизительно 104°C, или приблизительно 105°C, или приблизительно 106°C, или приблизительно 107°C, или приблизительно 108°C, или приблизительно 109°C, или приблизительно 110°C, или приблизительно 111°C, или приблизительно 112°C, или приблизительно 113°C, или приблизительно 114°C, или приблизительно 115°C, или приблизительно 116°C, или приблизительно 117°C, или приблизительно 118°C, или приблизительно 119°C, или приблизительно 120°C.

[0137] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель включает по меньшей мере два загустителя, выбранных из группы, которую составляют белый воск, микрокристаллический воск, эмульгирующий воск, воск из цетиловых сложных эфиров, желтый воск, пчелиный воск и т.п.

[0138] В некоторых аспектах настоящего изобретения загуститель включает по меньшей мере два загустителя в массовом отношении от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутыми двумя загустителями составляет приблизительно 1:1, 3:2, 2:1, 5:2, 3:1 или 7:2.

[0139] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей (а) активное вещество и (b) маслянистую основу, содержащую: (i) по меньшей мере два загустителя и (ii) маслянистый носитель; при этом упомянутые загустители выбраны из группы, которую составляют белый воск, микрокристаллический воск, эмульгирующий воск, воск из цетиловых сложных эфиров, желтый воск, пчелиный воск и любой их комбинации; при этом массовое отношение между двумя загустителями составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В некоторых вариантах

осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутыми двумя загустителями составляет приблизительно 1:1, 3:2, 2:1, 5:2, 3:1 или 7:2.

[0140] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из группы, которую составляют минеральное масло, полутвердый парафин, твердый парафин, вазелин, смесь минерального масла и ланолиновых спиртов, кокосовое масло, миндальное масло, ланолин, смесь вазелина и ланолиновых спиртов, жирные спирты, растительные масла и их комбинации.

[0141] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой, содержание которых в композиции составляет по меньшей мере приблизительно 50% (масс.) от общей массы композиции.

[0142] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из группы, которую составляют минеральное масло, полутвердый парафин, твердый парафин, вазелин, смесь минерального масла и ланолиновых спиртов, кокосовое масло, миндальное масло, ланолин, смесь вазелина и ланолиновых спиртов, жирные спирты, растительные масла и их комбинации.

[0143] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель имеет температуру плавления приблизительно 35°C, или приблизительно 36°C, или приблизительно 37°C, или приблизительно 38°C, или приблизительно 39°C, или приблизительно 40°C, или приблизительно 41°C, или приблизительно 42°C, или приблизительно 43°C, или приблизительно 44°C, или приблизительно 45°C, или приблизительно 46°C, или приблизительно 47°C, или приблизительно 48°C, или приблизительно 49°C, или приблизительно 50°C, или приблизительно 51°C, или приблизительно 52°C, или приблизительно 53°C, или приблизительно 54°C, или приблизительно 55°C, или приблизительно 56°C, или приблизительно 57°C, или приблизительно 58°C, или приблизительно 59°C, или приблизительно 60°C, или приблизительно 61°C, или приблизительно 62°C, или приблизительно 63°C, или приблизительно 64°C, или приблизительно 65°C, или приблизительно 66°C, или приблизительно 67°C, или приблизительно 68°C, или приблизительно 69°C, или приблизительно 70°C, или приблизительно 71°C, или приблизительно 72°C, или приблизительно 73°C, или приблизительно 74°C, или приблизительно 75°C, или

приблизительно 76°C, или приблизительно 77°C, или приблизительно 78°C, или приблизительно 79°C, или приблизительно 80°C, или приблизительно 81°C, или приблизительно 82°C, или приблизительно 83°C, или приблизительно 84°C, или приблизительно 85°C, или приблизительно 86°C, или приблизительно 87°C, или приблизительно 88°C, или приблизительно 89°C, или приблизительно 90°C, или приблизительно 91°C, или приблизительно 92°C, или приблизительно 93°C, или приблизительно 94°C, или приблизительно 95°C, или приблизительно 96°C, или приблизительно 97°C, или приблизительно 98°C, или приблизительно 99°C, или приблизительно 100°C, или приблизительно 101°C, или приблизительно 102°C, или приблизительно 103°C, или приблизительно 104°C, или приблизительно 105°C, или приблизительно 106°C, или приблизительно 107°C, или приблизительно 108°C, или приблизительно 109°C, или приблизительно 110°C, или приблизительно 111°C, или приблизительно 112°C, или приблизительно 113°C, или приблизительно 114°C, или приблизительно 115°C, или приблизительно 116°C, или приблизительно 117°C, или приблизительно 118°C, или приблизительно 119°C, или приблизительно 120°C.

[0144] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель имеет температуру плавления более чем приблизительно 35°C.

[0145] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель имеет температуру плавления от приблизительно 38°C до приблизительно 40°C.

[0146] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель имеет температуру плавления более чем приблизительно 40°C.

[0147] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель имеет температуру плавления более чем приблизительно 50°C.

[0148] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель имеет температуру плавления более чем приблизительно 60°C.

[0149] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель имеет температуру плавления от приблизительно 40°C до приблизительно 120°C. В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель составляет по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0150] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель составляет по меньшей мере приблизительно 50% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0151] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель составляет по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0152] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистый носитель составляет по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0153] В одном из аспектов настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении от приблизительно 1:50 до приблизительно 1:1, и упомянутая маслянистая основа факультативно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как консервант или консерванты, антиоксидант и т.п.

[0154] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:45.

[0155] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:40.

[0156] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:35.

[0157] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:30.

[0158] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:25.

[0159] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:20.

[0160] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:15.

[0161] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом

отношении приблизительно 1:10.

[0162] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:7.

[0163] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:5.

[0164] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа содержит загуститель или загустители и маслянистый носитель в массовом отношении приблизительно 1:1.

[0165] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей (а) активное вещество, (b) один или несколько загустителей, (c) усилитель проникновения через кожу, (d) маслянистый носитель и (e) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или вспомогательные вещества; при этом упомянутая композиция содержит упомянутые загуститель, усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в массовом отношении от приблизительно 3:2:14 до приблизительно 2:1:17.

[0166] Один из аспектов настоящего изобретения касается маслянистой основы, которая содержит (а) активное вещество, (b) один или несколько загустителей, (c) усилитель проникновения через кожу, (d) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно 35°C, и (e) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом упомянутая композиция содержит загуститель или загустители, усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в массовом отношении от приблизительно 3:2:14 до приблизительно 2:1:17.

[0167] В некоторых аспектах настоящего изобретения массовое отношение между упомянутыми загустителем или загустителями, усилителем проникновения через кожу и маслянистым носителем, которое имеет важное значение для физической стабильности композиции, выбрано из приблизительно 3:3:13, приблизительно 3:2:14, приблизительно 3:2:15, приблизительно 2:2:15, приблизительно 2:2:16, приблизительно 3:1:15, приблизительно 3:1:14 и приблизительно 2:1:16. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутыми загустителем или загустителями, усилителем проникновения через кожу и маслянистым носителем составляет приблизительно 2:1:13, 2:1:14, 2:1:15, 2:1:16, 2:1:17, 2:1:18, 3:2:13, 3:2:14,

3:2:15, 3:2:16, 3:2:17 или 3:2:18. В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая маслянистая основа факультативно содержит поверхностно-активное вещество, вещество, смешиваемое с водой, полимер, один или несколько консервантов, растворитель, вещество, не смешиваемое с водой, вещество, модифицирующее pH, воду и их комбинации.

[0168] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит маслянистую основу, которая высвобождает активное вещество контролируемым образом.

[0169] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит маслянистую основу, содержащую маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0170] В одном из аспектов это изобретение касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит одно или несколько веществ, смешиваемых с водой, в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0171] В одном из аспектов это изобретение касается топической композиции, содержащей активное вещество и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой, в количестве по меньшей мере 90% (масс.) от общей массы композиции.

[0172] В некоторых аспектах настоящего изобретения массовое отношение между веществом или веществами, не смешиваемыми с водой, и веществом или веществами, смешиваемыми с водой, составляет от приблизительно 9:1 до приблизительно 9:0,1.

[0173] В одном из аспектов это изобретение касается топической композиции, содержащей (a) активное вещество, (b) один или несколько загустителей, (c) усилитель проникновения через кожу, (d) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно 35°C, и (e) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество контролируемым образом.

[0174] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (a) активное вещество и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает упомянутую активное вещество со скоростью менее чем приблизительно 0,9 мг/см<sup>2</sup>/ч при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60%

этаноло, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30\pm 10^{\circ}\text{C}$ .

[0175] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,8 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30\pm 10^{\circ}\text{C}$ .

[0176] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,7 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30\pm 10^{\circ}\text{C}$ .

[0177] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,6 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30\pm 10^{\circ}\text{C}$ .

[0178] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,5 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30\pm 10^{\circ}\text{C}$ .

[0179] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,4 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30\pm 10^{\circ}\text{C}$ .

[0180] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая

композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,3 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0181] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,2 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0182] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,1 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0183] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция высвобождает активное вещество в диапазоне от приблизительно  $0,001 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  до приблизительно  $0,1 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0184] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (а) активное вещество и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество в диапазоне от приблизительно  $0,001 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  до приблизительно  $0,1 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ ; и маслянистая основа присутствует в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы

композиции.

[0185] В некоторых аспектах настоящего изобретения активное вещество выбрано из группы, которую составляют кортикостероид, топический ингибитор кальциневрина, антибиотик, антигистаминное средство, NSAID, ингибитор COX-II, противогрибковое средство, витамин D или аналоги, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (PDE4), ингибитор 5-липоксигеназы, ретиноидное соединение, иммуномодулятор и т.п.

[0186] В некоторых аспектах настоящего изобретения активное вещество выбрано из группы, которую составляют бетаметазон, клобетазол, дексаметазон, мометазон, галобетазол, третиноин, тазаротен, адапален, такролимус, пимекролимус, доксепин, zileuton, цетиризин, диклофенак, ибупрофен, крисаборол, эритромицин, доксициклин, миноциклин, цефексим, мупироцин, миконазол, кальцитриол, кальцитриен, ретапамулин, хлорфенирамин и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сложные эфиры, сольваты, полиморфные модификации.

[0187] В некоторых аспектах настоящего изобретения активное вещество выбрано из группы, которую составляют такролимус, zileuton, крисаборол, доксепин и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сложные эфиры, сольваты, полиморфные модификации.

[0188] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (а) zileuton и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,05 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0189] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (а) zileuton и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,04 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0190] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция

содержит (а) зилеутон и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,03 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0191] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (а) зилеутон и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,02 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0192] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (а) зилеутон и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество со скоростью менее чем приблизительно  $0,01 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0193] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (а) зилеутон и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество со скоростью по меньшей мере приблизительно  $0,01 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  и не более чем приблизительно  $0,05 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0194] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (а) зилеутон и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения

через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество со скоростью по меньшей мере приблизительно  $0,02 \text{ мг/см}^2/\text{три ч}$  и не более чем приблизительно  $0,06 \text{ мг/см}^2/\text{три ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ .

[0195] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит (а) зилеутон и (b) маслянистую основу, содержащую усилитель проникновения через кожу; при этом упомянутая композиция высвобождает активное вещество в диапазоне от приблизительно  $0,001 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  до приблизительно  $0,1 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$  при измерении при помощи системы определения высвобождения *in vitro* с применением диффузионной ячейки Франца и при следующих условиях: рецепторная среда, которая содержит 60% этанола, 40% воды, нитрат целлюлозы в роли мембраны, 400-700 об/мин, неограниченное дозирование и температура в диапазоне  $30 \pm 10^\circ\text{C}$ , а маслянистая основа присутствует в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0196] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит активное вещество в несольбилизированной форме или частично сольбилизированной форме.

[0197] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит активное вещество, которое имеет размер частичек  $D_{90}$  менее чем приблизительно 50 мкм.

[0198] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит активное вещество, которое имеет размер частичек  $D_{90}$  менее чем приблизительно 40 мкм.

[0199] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит активное вещество, которое имеет размер частичек  $D_{90}$  менее чем приблизительно 30 мкм.

[0200] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит активное вещество, которое имеет размер частичек  $D_{90}$  менее чем приблизительно 20 мкм.

[0201] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит активное вещество, которое имеет размер частичек  $D_{90}$  менее чем

приблизительно 10 мкм.

[0202] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит активное вещество, которое имеет размер частичек D90 менее чем приблизительно 5 мкм.

[0203] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит активное вещество, которое имеет размер частичек D90 менее чем приблизительно 3 мкм.

[0204] В одном из аспектов настоящего изобретения маслянистая композиция представляет собой однофазную систему или двухфазную систему.

[0205] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция по существу не содержит воды или вещества или веществ, смешиваемых с водой.

[0206] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит воду или вещество или вещества, смешиваемые с водой, в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 9% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 8% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 7% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 6% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 4% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 3% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 2% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 1% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 0,5% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 0% (масс.) от общей массы композиции.

[0207] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция по существу не содержит вещества, смешиваемого с водой, или гидрофильного вещества. К веществам, смешиваемым с водой, или гидрофильным веществам относятся, но без ограничения ими, моноэтиловый простой эфир диэтиленгликоля, пропиленгликоль, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этанол, изопропиловый спирт, глицерин и т.п.

[0208] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция по существу не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, таких как моноэтиловый простой эфир диэтиленгликоля, этанол, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.

[0209] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит один или несколько усилителей проникновения через кожу. Упомянутый усилитель проникновения через кожу выбран из группы, которую составляют вещества, смешиваемые с водой, вещества, не смешиваемые с водой, и их комбинации.

[0210] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция по существу не содержит пропиленгликоля.

[0211] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит пропиленгликоль в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 9% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 8% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 7% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 6% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 4% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 3% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 2% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 1% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 0% (масс.) от общей массы композиции.

[0212] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция не содержит пропиленгликоля.

[0213] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит вещество, не смешиваемое с водой.

[0214] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция содержит сложные эфиры жирных кислот как усилитель проникновения через кожу.

[0215] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит изопропилмирикат.

[0216] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является изопропилмирикат, и он присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции, или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.) от общей массы композиции.

[0217] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является изопропилмирикат, и он присутствует в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0218] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является изопропилпальмитат, и он присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве приблизительно 10% (масс.) от

общей массы композиции.

[0219] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является диизопропиладипат, и он присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0220] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является дибутилсебацат, и он присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0221] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является миристиловый спирт, и он присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0222] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является октилдодеканол, и он присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0223] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является стеариновая кислота, и она присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0224] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является олеиловый спирт, и он присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно

15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0225] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является стеариловый спирт, и он присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0226] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым усилителем проникновения через кожу является олеиновая кислота, и она присутствует в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.), или в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0227] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутый усилитель проникновения через кожу по существу не содержит гидрофильного растворителя или растворителей.

[0228] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция по существу не содержит усилителя проникновения через кожу.

[0229] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция по существу не содержит гликоля или гликолей.

[0230] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция по существу не содержит пропиленгликоля.

[0231] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция по существу не содержит полиэтиленгликоля.

[0232] В некоторых аспектах настоящего изобретения содержание гликоля или гликолей в упомянутой композиции меньше, чем уровень солюбилизации активного вещества.

[0233] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция по существу не содержит консерванта или консервантов.

[0234] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция по существу не содержит поверхностно-активного вещества или веществ и/или амфифильного вещества или веществ.

[0235] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция по существу не содержит антиоксиданта или антиоксидантов.

[0236] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция является не вспенивающейся или неспособной к пенообразованию.

[0237] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция, соответствующая этому изобретению, является окклюзионной и образует тонкую маслянистую пленку на месте нанесения.

[0238] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция является по существу безводной.

[0239] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция не содержит пропеллента, т.е. не доставляется с применением пропеллента или пропеллентов.

[0240] В некоторых аспектах настоящего изобретения композиция по существу не содержит гиалуроновой кислоты.

[0241] В некоторых аспектах настоящего изобретения активное вещество присутствует в несолубилизированной форме.

[0242] В некоторых аспектах настоящего изобретения активное вещество присутствует в частично солубилизированной форме.

[0243] В некоторых аспектах настоящего изобретения активное вещество присутствует в солубилизированной форме.

[0244] В некоторых аспектах настоящего изобретения активное вещество является нестероидным активным веществом.

[0245] В некоторых аспектах настоящего изобретения активное вещество является нестероидным активным веществом, которое выбрано из группы, которую составляют третиноин, тазаротен, адапален, такролимус, пимекролимус, докsepин, зилеутон, цетиризин, диклофенак, ибупрофен, крисаборол, эритромицин, доксициклин, миноциклин, цефекоксид, мупироцин, миконазол, кальцитриол, кальципотриен, ретапамулин, хлорфенирамин и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сложные эфиры, сольваты, полиморфные модификации и любые их комбинации.

[0246] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей (a) зилеутон, (b) один или несколько загустителей, (c) усилитель проникновения через кожу, (d) маслянистый носитель и (e) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0247] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит зилеутон как активное вещество.

[0248] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа по существу не содержит воды.

[0249] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0250] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0251] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.) от общей массы композиции.

[0252] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0253] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу в количестве приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0254] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции, при этом упомянутый усилитель проникновения через кожу присутствует в форме жидкости при комнатной температуре.

[0255] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) по меньшей мере два загустителя и (ii) маслянистый носитель; при этом упомянутые загустители выбраны из группы, которую составляют белый воск, микрокристаллический воск, эмульгирующий воск, воск из цетиловых сложных эфиров,

желтый воск, пчелиный воск и любая их комбинация, при этом массовое отношение между двумя загустителями составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между загустителями и усилителем проникновения через кожу составляет приблизительно 3:1, 2:1, 3:2, 6:5 или 1:1.

[0256] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно 35°C; при этом массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет от приблизительно 1:5 до приблизительно 1:9,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет приблизительно 2:7, 1:5, 2:11, 1:6, 1:13, 1:7, 2:15, 1:8, 2:17, 1:9, 2:19, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17 и 1:18.

[0257] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель; при этом массовое отношение между упомянутыми загустителями и упомянутым маслянистым носителем составляет от приблизительно 1:45 до приблизительно 1:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутыми загустителями и упомянутым маслянистым носителем составляет приблизительно 1:50, 1:45, 1:40, 1:35, 1:30, 1:25, 1:20, 1:15, 1:10, 1:5 или 1:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым загустителем или загустителями и упомянутым усилителем проникновения через кожу составляет от приблизительно 3:2 до приблизительно 1:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым загустителем или загустителями и упомянутым усилителем проникновения через кожу составляет приблизительно 3:1, 2:1, 3:2, 6:5 или 1:1.

[0258] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей (a) зилеутон, (b) один или несколько загустителей, (c) усилитель проникновения через кожу, (d) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно 35°C, и (e) одно или несколько фармацевтически приемлемых

вспомогательных веществ; при этом упомянутая композиция содержит упомянутые загуститель, усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в массовом отношении от приблизительно 3:2:14 до приблизительно 2:1:17. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутыми загустителем или загустителями, усилителем проникновения через кожу и маслянистым носителем составляет приблизительно 2:1:13, 2:1:14, 2:1:15, 2:1:16, 2:1:17, 2:1:18, 3:2:13, 3:2:14, 3:2:15, 3:2:16, 3:2:17 или 3:2:18. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутыми загустителем или загустителями, усилителем проникновения через кожу и маслянистым носителем составляет приблизительно 2:1:13, 2:1:14, 2:1:15, 2:1:16, 2:1:17, 2:1:18, 3:2:13, 3:2:14, 3:2:15, 3:2:16, 3:2:17 или 3:2:18.

[0259] В одном из аспектов это изобретение касается топической композиции, содержащей (a) зилеутон и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0260] Некоторые аспекты настоящего изобретения касаются топической композиции, содержащей (a) зилеутон и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу в количестве по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0261] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция обеспечивает высвобождение зилеутона контролируемым образом.

[0262] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция дополнительно содержит вещество или вещества, смешиваемые с водой; при этом массовое отношение между веществом или веществами, не смешиваемыми с водой, и веществом или веществами, смешиваемыми с водой, составляет от приблизительно 9:1 до приблизительно 9:0,1. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение между

веществом или веществами, не смешиваемыми с водой, и веществом или веществами, смешиваемыми с водой, составляет приблизительно 9:1,1, 9:1, 9:0,9, 9:0,8, 9:0,7, 9:0,6, 9:0,5, 9:0,4, 9:0,3, 9:0,2 или 9:0,1.

[0263] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон; при этом зилеутон присутствует в упомянутой композиции в несольюбилизированной форме.

[0264] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон; при этом размер частичек D<sub>90</sub> зилеутона составляет менее чем приблизительно 50 мкм.

[0265] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом зилеутон присутствует в упомянутой композиции в несольюбилизированной форме.

[0266] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом размер частичек D<sub>90</sub> зилеутона составляет менее чем приблизительно 50 мкм.

[0267] В одном из аспектов настоящего изобретения размер частичек D<sub>90</sub> зилеутона в композиции составляет менее чем приблизительно 40 мкм, или менее чем приблизительно 30 мкм, или менее чем приблизительно 20 мкм, или менее чем приблизительно 10 мкм, или менее чем приблизительно 5 мкм, или приблизительно 3 мкм.

[0268] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом упомянутая композиция является химически и физически стабильной.

[0269] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом упомянутая композиция содержит в целом менее чем приблизительно 30000 млн<sup>-1</sup> вещества, родственного зилеутону, и максимальное количество единственного известного родственного вещества не будет превышать приблизительно 5000 млн<sup>-1</sup> от общего количества зилеутона в композиции при хранении при комнатной температуре в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев.

[0270] Один из аспектов настоящего изобретения касается стабильной топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) одно или несколько фармацевтически

приемлемых вспомогательных веществ; при этом упомянутая композиция является химически стабильной в течение по меньшей мере приблизительно трех месяцев и обеспечивает общее содержание родственных веществ зилеутона менее чем приблизительно  $30000 \text{ млн}^{-1}$ , и единственного известного родственного вещества зилеутона менее чем приблизительно  $5000 \text{ млн}^{-1}$  при хранении при комнатной температуре.

[0271] В некоторых аспектах настоящего изобретения размер частичек D90 зилеутона составляет от приблизительно 0,1 мкм до приблизительно 10 мкм.

[0272] В некоторых аспектах настоящего изобретения родственное вещество зилеутона выбрано из группы, которую составляют соединение А (1-(1-(бензо[b]тиофен-2-ил)этил)мочевина), соединение В (2-(бензо[b]тиен-2-оил)бензо[b]тиофен), соединение С (2-цетилбензотиофен), соединение D (производное первичного амина зилеутона – 1-бензо[b]тиен-2-илэтиламин), соединение E (гидроксиламиновое производное зилеутона – N-(1-бензо[b]тиен-2-илэтил)гидроксиламин), соединение F (спиртовое производное зилеутона – 1-бензо[b]тиен-2-илэтиловый спирт), соединение G (E-оксимальное производное зилеутона – (E)-1-бензо[b]тиен-2-илэтаноноксим) и соединение H (Z-оксимальное производное зилеутона – (Z)-1-бензо[b]тиен-2-илэтаноноксим).

[0273] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) маслянистую основу, содержащую одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом зилеутон присутствует в упомянутой композиции в несольбуилизированной форме.

[0274] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) маслянистую основу, содержащую одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом размер частичек D90 зилеутона составляет менее чем приблизительно 50 мкм.

[0275] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) маслянистую основу, содержащую одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом зилеутон присутствует в упомянутой композиции в несольбуилизированной форме; при этом размер частичек D90 зилеутона составляет менее чем приблизительно 50 мкм.

[0276] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) маслянистую основу, содержащую одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом упомянутая композиция содержит менее чем приблизительно  $30000 \text{ млн}^{-1}$  вещества, родственного

зилеутону, и максимальное количество единственного известного родственного вещества не будет превышать приблизительно  $5000 \text{ млн}^{-1}$  от общего количества зилеутона в композиции при хранении при комнатной температуре в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев.

[0277] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) маслянистую основу, содержащую одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом упомянутая композиция является химически стабильной в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев и обеспечивает общее содержание родственных веществ зилеутона менее чем приблизительно  $30000 \text{ млн}^{-1}$ , и единственного известного родственного вещества зилеутона менее чем приблизительно  $5000 \text{ млн}^{-1}$  при хранении при комнатной температуре.

[0278] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон и б) маслянистую основу, содержащую в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой, и в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) вещества, смешиваемого с водой, в пересчете на общую массу маслянистой основы.

[0279] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон, б) маслянистую основу, содержащую один или несколько загустителей, и с) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом размер частичек D90 составляет менее чем приблизительно 50 мкм.

[0280] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) зилеутон, б) маслянистую основу, содержащую загуститель или загустители, выбраны из группы, которую составляют анионогенный эмульгирующий воск, пчелиный воск, карнаубский воск, воск из цетиловых сложных эфиров, неионогенный эмульгирующий воск, белый воск, желтый воск и их смеси; и с) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом зилеутон присутствует в несолубилизированной форме, и при этом размер частичек D90 зилеутона составляет менее чем приблизительно 50 мкм.

[0281] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей: а) зилеутон, б) маслянистую основу, содержащую маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы и один или несколько загустителей, и с) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0282] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей: а) зилеутон, б) маслянистую основу, содержащую маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы и один или несколько загустителей, и с) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; при этом зилеутон присутствует в несольюбилизированной форме, и при этом размер частичек D90 зилеутона составляет менее чем приблизительно 50 мкм.

[0283] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0284] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 50% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0285] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0286] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0287] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является парафин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0288] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем являются ланолиновые спирты и смесь ланолиновых спиртов с минеральным маслом или вазелином, присутствующие в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0289] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем являются ланолиновые спирты и смесь ланолиновых спиртов с минеральным маслом или вазелином, присутствующие в количестве по меньшей мере приблизительно 50% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0290] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем являются ланолиновые спирты и смесь ланолиновых спиртов с минеральным маслом или вазелином, присутствующие в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0291] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем являются ланолиновые спирты и смесь ланолиновых спиртов с минеральным маслом или вазелином, присутствующие в количестве по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0292] В одном из аспектов настоящего изобретения зилеутон присутствует в диапазоне от приблизительно 1% до приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции, или в упомянутой композиции может быть использована любая предельно допустимая для кожи концентрация зилеутона.

[0293] Согласно дальнейшему аспекту настоящего изобретения зилеутон присутствует в количестве приблизительно 1%, или приблизительно 1,25%, или приблизительно 1,5%, или приблизительно 1,75%, или приблизительно 2%, или приблизительно 2,25%, или приблизительно 2,5%, или приблизительно 2,75%, или приблизительно 3%, или приблизительно 3,25%, или приблизительно 3,5%, или приблизительно 3,75%, или приблизительно 4%, или приблизительно 4,25%, или приблизительно 4,5%, или приблизительно 4,75%, или приблизительно 5%, или приблизительно 5,25%, или приблизительно 5,5%, или приблизительно 5,75%, или приблизительно 6%, или приблизительно 6,25%, или приблизительно 6,5%, или приблизительно 6,75%, или приблизительно 7%, или приблизительно 7,25%, или приблизительно 7,5%, или приблизительно 7,75%, или приблизительно 8%, или приблизительно 8,25%, или приблизительно 8,5%, или приблизительно 8,75%, или приблизительно 9%, или приблизительно 9,25%, или приблизительно 9,5%, или приблизительно 9,75%, или приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0294] В одном из аспектов настоящего изобретения в топической композиции, соответствующей настоящему изобретению, зилеутон присутствует в микронизированном состоянии. Зилеутон подвергнут гомогенизации под высоким давлением для того, чтобы уменьшить размер его частичек. Топическая композиция, соответствующая этому изобретению, содержит зилеутон, имеющий размер частичек D90 от приблизительно 50 мкм до приблизительно 1 мкм.

[0295] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция, соответствующая этому изобретению, содержит зилеутон, имеющий размер частичек D90 менее чем приблизительно 40 мкм.

[0296] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция, соответствующая этому изобретению, содержит зилеутон, имеющий размер частичек D90 менее чем приблизительно 30 мкм.



[0304] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей зилеутон; при этом зилеутон диспергирован в упомянутой композиции.

[0305] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, является однофазной.

[0306] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, является двухфазной композицией, такой как эмульсия.

[0307] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, является безводной двухфазной композицией.

[0308] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция, содержащая зилеутон, является эмульсионной основой; при этом содержание воды составляет менее чем приблизительно 50% (масс.) от общей массы композиции.

[0309] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, является эмульсионной основой; при этом содержание воды составляет менее чем приблизительно 40% (масс.) от общей массы композиции.

[0310] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, является эмульсионной основой; при этом содержание воды составляет менее чем приблизительно 30% (масс.) от общей массы композиции.

[0311] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, является эмульсионной основой; при этом содержание воды составляет менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0312] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, является эмульсионной основой; при этом содержание воды составляет менее чем приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0313] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, содержит воду в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.) от общей массы композиции.

[0314] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, содержит воду в количестве менее чем приблизительно 4% (масс.) от общей массы композиции.

[0315] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, содержит воду в количестве менее чем приблизительно 3% (масс.) от общей массы композиции.

[0316] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая

композиция, содержащая зилеутон, содержит воду в количестве менее чем приблизительно 2% (масс.) от общей массы композиции.

[0317] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, содержит воду в количестве менее чем приблизительно 1% (масс.) от общей массы композиции.

[0318] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, содержит воду в количестве приблизительно 0% (масс.) от общей массы композиции.

[0319] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, содержит воду в количестве 0% (масс.) от общей массы композиции.

[0320] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, является по существу безводной.

[0321] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, является безводной.

[0322] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, по существу не содержит вспомогательного вещества или вспомогательных веществ, смешиваемых с водой.

[0323] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, по существу не содержит гиалуроновой кислоты.

[0324] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, не содержит гиалуроновой кислоты.

[0325] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, по существу не содержит нижнего спирта (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>).

[0326] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, не содержит нижнего спирта (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>).

[0327] В некоторых аспектах настоящего изобретения топические композиции не содержат пропеллентов.

[0328] В некоторых аспектах настоящего изобретения топические композиции являются невспенивающимися, т.е. не доставляются на кожу или на место нанесения в виде пены.

[0329] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, по существу не содержит неразветвленных или разветвленных нижних спиртов, таких как метиловый спирт, этиловый спирт, пропиловый

спирт, изопропиловый спирт, бутиловый спирт и пентиловый спирт.

[0330] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, по существу не содержит метилового спирта, этилового спирта изопропилового спирта.

[0331] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, по существу не содержит гидрофильного растворителя или растворителей.

[0332] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая зилеутон, не содержит гидрофильного растворителя или растворителей.

[0333] Обычные кремовые и мазевые основы, которые содержат пропиленгликоль, раздражают кожу, особенно при длительном воздействии, которое часто необходимо для эффективности.

[0334] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция, содержащая зилеутон, по существу не содержит пропиленгликоля.

[0335] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция, содержащая зилеутон, не содержит пропиленгликоля.

[0336] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция, содержащая зилеутон, предотвращают потерю воды из кожи субъекта при топическом нанесении на пораженный участок.

[0337] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция, содержащая зилеутон, является окклюзионной.

[0338] В одном из аспектов настоящего изобретения композиция, содержащая зилеутон, присутствует в лекарственной форме, выбранной из группы, которую составляют, но без ограничения ими, гель, крем, лосьон, спрей, мазь, суспензия, аэрозоль, эмульсия, паста, пена или любые другие их смеси.

[0339] Согласно дальнейшему аспекту настоящего изобретения топическая композиция, содержащая зилеутон, является мазью.

[0340] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция содержит крисаборол как активное вещество.

[0341] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция содержит докsepин как активное вещество.

[0342] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция содержит такролимус как активное вещество.

[0343] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция содержит кортикостероид как активное вещество.

[0344] Это изобретение касается топической композиции, содержащей (а) активное вещество и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу, которая составляет по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0345] Некоторые аспекты настоящего изобретения касаются топической композиции, содержащей (а) активное вещество и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу, которая составляет по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0346] Это изобретение касается топической композиции, содержащей (а) активное вещество и (b) эмульсионную основу, которая содержит масляную фазу, содержащую маслянистый носитель, и водную фазу, содержащую воду и/или одно или несколько веществ, смешиваемых с водой; при этом эмульсионная основа имеет массовое отношение водной фазы к масляной фазе от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:8. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение водной фазы к масляной фазе составляет приблизительно 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 или 1:9.

[0347] В некоторых аспектах настоящего изобретения вещество, смешиваемое с водой, содержится в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 15% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.), или в количестве менее чем приблизительно 5% (масс.) от общей массы композиции.

[0348] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) активное вещество; b) эмульсионную основу, содержащую масляную фазу и водную фазу; при этом эмульсионная основа не содержит вещества или веществ для регулирования pH и буфера или буферов; при этом активное вещество присутствует в

композиции в несолюбилизированной форме.

[0349] В некоторых аспектах настоящего изобретения масляная фаза содержит одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой, выбранных из группы, которую составляют жирный спирт или спирты, жирная кислота или кислоты, простые эфиры жирного спирта или спиртов, сложные эфиры жирной кислоты или кислот, терпены, минеральное масло, полутвердый парафин, твердый парафин, вазелин, смесь минерального масла и ланолиновых спиртов, кокосовое масло, миндальное масло, ланолин, смесь вазелина и ланолиновых спиртов, растительные масла и их смеси.

[0350] В некоторых аспектах настоящего изобретения водная фаза эмульсионной основы содержит воду и факультативно одно или несколько вспомогательных веществ, смешиваемых с водой, таких как полимеры, консерванты, антиоксиданты, смягчающее средство или средства и т.п.

[0351] В некоторых аспектах настоящего изобретения эмульсионная основа топической композиции по существу не содержит пропиленгликоля, простого эфира или эфиров гликоля и нижнего спирта, такого как этанол.

[0352] В некоторых аспектах настоящего изобретения эмульсионная основа топической композиции не содержит пропиленгликоля, простого эфира или эфиров гликоля и нижнего спирта, такого как этанол.

[0353] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция имеет вязкость от приблизительно 1 сП (0,001 Па·с) до приблизительно 200000 сП (200 Па·с).

[0354] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 100 сП (0,1 Па·с) до приблизительно 10000 сП (10 Па·с) при измерении при помощи вискозиметра Брукфильда CAP2000<sup>+</sup>, номер шпинделя 01, 20-25 об/мин и при температуре 25±5°C.

[0355] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 2000 сП (2 Па·с) до приблизительно 5500 сП (5,5 Па·с) при измерении при помощи вискозиметра Брукфильда CAP2000<sup>+</sup>, номер шпинделя 01, 20-25 об/мин и при температуре 25±5°C.

[0356] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 2400 сП (2,4 Па·с) до приблизительно 5000 сП (5 Па·с) при измерении при помощи вискозиметра Брукфильда CAP2000<sup>+</sup>, номер шпинделя 01, 20-25 об/мин и при температуре 25±5°C.

[0357] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 8000 сП (8 Па·с) до приблизительно 35000 сП

(35 Па·с) при измерении при помощи вискозиметра Брукфильда DV2TRV, номер шпинделя CP-52, 2-10 об/мин и при температуре  $25\pm 5^\circ\text{C}$ .

[0358] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 10000 сП (10 Па·с) до приблизительно 35000 сП (35 Па·с) при измерении при помощи вискозиметра Брукфильда DV2TRV, номер шпинделя CP-52, 2-10 об/мин и при температуре  $25\pm 5^\circ\text{C}$ .

[0359] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция является физически и химически стабильной.

[0360] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция является стабильной по меньшей мере в течение приблизительно 12 месяцев при комнатной температуре.

[0361] Это изобретение касается топической композиции, содержащей крисаборол.

[0362] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей крисаборол и маслянистую основу.

[0363] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей крисаборол и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа по существу не содержит воды.

[0364] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей крисаборол и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0365] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей крисаборол и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0366] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей крисаборол и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции; при этом упомянутый усилитель проникновения через кожу имеет форму жидкости при комнатной температуре.

[0367] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей крисаборол и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и

(iii) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно  $35^{\circ}\text{C}$ ; при этом массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет от приблизительно 1:5 до приблизительно 1:9,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет приблизительно 2:7, 1:5, 2:11, 1:6, 1:13, 1:7, 2:15, 1:8, 2:17, 1:9, 2:19, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17 и 1:18.

[0368] Это изобретение касается топической композиции, содержащей (а) крисаборол и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0369] Некоторые аспекты настоящего изобретения касаются топической композиции, содержащей (а) крисаборол и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу в количестве по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0370] Это изобретение касается топической композиции, содержащей (а) крисаборол и (b) эмульсионную основу, которая содержит масляную фазу, содержащую маслянистый носитель, и водную фазу, содержащую воду и/или одно или несколько веществ, смешиваемых с водой; при этом упомянутая эмульсионная основа имеет массовое отношение водной фазы к масляной фазе от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:8. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение водной фазы к масляной фазе составляет приблизительно 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 или 1:9.

[0371] В некоторых аспектах настоящего изобретения содержание вещества, смешиваемого с водой, составляет менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0372] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая крисаборол, по существу не содержит воды.

[0373] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей: а) крисаборол; б) маслянистую основу, содержащую маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы; один или несколько загустителей и с) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0374] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0375] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 50% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0376] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0377] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0378] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является парафин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0379] Согласно дальнейшему аспекту настоящего изобретения крисаборол присутствует в количестве приблизительно 1%, или приблизительно 1,25%, или приблизительно 1,5%, или приблизительно 1,75%, или приблизительно 2%, или приблизительно 2,25%, или приблизительно 2,5%, или приблизительно 2,75%, или приблизительно 3%, или приблизительно 3,25%, или приблизительно 3,5%, или приблизительно 3,75%, или приблизительно 4%, или приблизительно 4,25%, или приблизительно 4,5%, или приблизительно 4,75%, или приблизительно 5% от общей массы композиции.

[0380] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей крисаборол и маслянистую основу; при этом упомянутый крисаборол присутствует в несолюбилизированной форме и имеет размер частичек D90 менее чем приблизительно 50 мкм.

[0381] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая крисаборол, является по существу безводной.

[0382] Это изобретение касается топической композиции, содержащей доксепин.

[0383] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей доксепин и маслянистую основу.

[0384] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей доксепин и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа по существу не содержит воды.

[0385] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей доксепин и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0386] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей доксепин и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0387] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей доксепин и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции; при этом упомянутый усилитель проникновения через кожу имеет форму жидкости при комнатной температуре.

[0388] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей доксепин и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно 35°C; при этом массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет от приблизительно 1:5 до приблизительно 1:9,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет приблизительно 2:7, 1:5, 2:11, 1:6, 1:13, 1:7, 2:15, 1:8, 2:17, 1:9, 2:19, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17 и 1:18.

[0389] Это изобретение касается топической композиции, содержащей (a) доксепин и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую

основу в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0390] Некоторые аспекты настоящего изобретения касаются топической композиции, содержащей (а) доксепин и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу в количестве по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0391] Это изобретение касается топической композиции, содержащей (а) доксепин и (b) эмульсионную основу, которая содержит масляную фазу, содержащую маслянистый носитель, и водную фазу, содержащую воду и/или одно или несколько веществ, смешиваемых с водой; при этом упомянутая эмульсионная основа имеет массовое отношение водной фазы к масляной фазе от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:8. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение водной фазы к масляной фазе составляет приблизительно 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 или 1:9.

[0392] В некоторых аспектах настоящего изобретения содержание вещества, смешиваемого с водой, составляет менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0393] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая доксепин, по существу не содержит воды.

[0394] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей: а) доксепин, b) маслянистую основу, содержащую маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы, один или несколько загустителей и c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0395] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0396] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 50% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0397] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0398] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0399] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым маслянистым носителем является парафин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0400] Согласно дальнейшему аспекту настоящего изобретения доксепин присутствует в количестве приблизительно 1%, или приблизительно 1,25%, или приблизительно 1,5%, или приблизительно 1,75%, или приблизительно 2%, или приблизительно 2,25%, или приблизительно 2,5%, или приблизительно 2,75%, или приблизительно 3%, или приблизительно 3,25%, или приблизительно 3,5%, или приблизительно 3,75%, или приблизительно 4%, или приблизительно 4,25%, или приблизительно 4,5%, или приблизительно 4,75%, или приблизительно 5%, или приблизительно 5,25%, или приблизительно 5,5%, или приблизительно 5,75%, или приблизительно 6%, или приблизительно 6,25%, или приблизительно 6,5%, или приблизительно 6,75%, или приблизительно 7%, или приблизительно 7,25%, или приблизительно 7,5%, или приблизительно 7,75%, или приблизительно 8%, или приблизительно 8,25%, или приблизительно 8,5%, или приблизительно 8,75%, или приблизительно 9%, или приблизительно 9,25%, или приблизительно 9,5%, или приблизительно 9,75%, или приблизительно 10% (масс.) от общей массы композиции.

[0401] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей доксепин и маслянистую основу; при этом доксепин присутствует в несольюбилизированной форме и имеет размер частичек D<sub>90</sub> менее чем приблизительно 50 мкм.

[0402] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая доксепин, является по существу безводной.

[0403] В одном из аспектов это изобретение касается топической композиции, содержащей такролимус.

[0404] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей такролимус и маслянистую основу.

[0405] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей такролимус и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа по существу не содержит воды.

[0406] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит воду в количестве менее чем приблизительно 10% (масс.).

[0407] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей такролимус и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0408] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей такролимус и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0409] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей такролимус и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции; при этом упомянутый усилитель проникновения через кожу имеет форму жидкости при комнатной температуре.

[0410] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей такролимус и маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит (i) один или несколько загустителей, (ii) усилитель проникновения через кожу и (iii) маслянистый носитель, имеющий температуру плавления более чем приблизительно 35°C; при этом массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет от приблизительно 1:5 до приблизительно 1:9,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение между упомянутым усилителем проникновения через кожу и упомянутым маслянистым носителем составляет приблизительно 2:7, 1:5, 2:11, 1:6, 1:13, 1:7, 2:15, 1:8, 2:17, 1:9, 2:19, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17 и 1:18.

[0411] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей (a) такролимус и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.)

от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0412] Некоторые аспекты настоящего изобретения касаются топической композиции, содержащей (а) такролимус и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

[0413] Это изобретение касается топической композиции, содержащей (а) такролимус и (b) эмульсионную основу, которая содержит масляную фазу, содержащую маслянистый носитель, и водную фазу, содержащую воду и/или одно или несколько веществ, смешиваемых с водой; при этом упомянутая эмульсионная основа имеет массовое отношение водной фазы к масляной фазе от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:8. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение водной фазы к масляной фазе составляет приблизительно 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 или 1:9.

[0414] В некоторых аспектах настоящего изобретения содержание вещества, смешиваемого с водой, составляет менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

[0415] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутая топическая композиция, содержащая такролимус, по существу не содержит воды.

[0416] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей а) такролимус; b) маслянистую основу, содержащую маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы; один или несколько загустителей, и с) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0417] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0418] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 50% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0419] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0420] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является белый вазелин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 70% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0421] В некоторых аспектах настоящего изобретения маслянистым носителем является парафин, присутствующий в количестве по меньшей мере приблизительно 40% (масс.) от общей массы маслянистой основы.

[0422] В одном из аспектов настоящего изобретения такролимус присутствует в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% (масс.) от общей массы композиции.

[0423] В одном из аспектов это изобретение касается топической композиции, содержащей такролимус и маслянистую основу; при этом такролимус присутствует в несолубилизированной форме и имеет размер частичек D<sub>90</sub> менее чем приблизительно 50 мкм.

[0424] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция, содержащая такролимус, является по существу безводной.

[0425] Это изобретение касается способа приготовления топической маслянистой композиции, при этом упомянутый способ включает этапы: а) приготовление маслянистой основы путем расплавления маслянистого носителя с одним или несколькими вспомогательными веществами; б) охлаждение маслянистой основы; с) добавление активного вещества к маслянистой основе с гомогенизацией в течение по меньшей мере 15 мин для получения маслянистой композиции, и d) охлаждение упомянутой композиции при температуре выше приблизительно 40±5°C при перемешивании для получения конечной композиции. В некоторых аспектах настоящего изобретения процесс приготовления включает стадию а) приготовления маслянистой основы путем расплавления маслянистого носителя с одним или несколькими вспомогательными веществами при температуре выше приблизительно 60°C.

[0426] В одном из аспектов настоящего изобретения процесс приготовления топической композиции включает охлаждение маслянистой основы при температуре

выше приблизительно 50°C.

[0427] В некоторых аспектах настоящего изобретения процесс приготовления топической композиции включает добавление активного вещества к маслянистой основе с гомогенизацией в течение по меньшей мере 15 мин; при этом добавление активного вещества происходит в форме порошка активного вещества или в форме суспензии, которая содержит активное вещество, усилитель проникновения через кожу и факультативно одно или несколько веществ, не смешиваемых с водой.

[0428] В некоторых аспектах настоящего изобретения процесс приготовления топической композиции включает гомогенизацию при  $6000 \pm 500$  об/мин в течение 30 мин.

[0429] В некоторых аспектах настоящего изобретения процесс приготовления топической композиции включает добавление активного вещества к маслянистой основе в виде суспензии с гомогенизацией; при этом упомянутую суспензию активного вещества получают путем смешивания активного вещества с усилителем проникновения через кожу и вазелином в массовом отношении, выбранном из 1:1, 2:1, 3:1 и 4:1.

[0430] В некоторых аспектах настоящего изобретения процесс приготовления топической композиции включает охлаждение композиции при температуре выше приблизительно  $35 \pm 5^\circ\text{C}$ .

[0431] В некоторых аспектах настоящего изобретения процесс приготовления топической композиции включает приготовление упомянутой композиции в большом объеме, который составляет более чем приблизительно 5 кг.

[0432] В некоторых аспектах настоящего изобретения процесс приготовления топической композиции отвечает "Руководящим принципам производства и контроля качества лекарственных средств – Guidelines for current Good Manufacturing Practice standards for drug manufacture".

[0433] В некоторых аспектах настоящего изобретения в процессе приготовления топической композиции используют топическую композицию, которая содержит активное вещество в несольбилизированной форме.

[0434] В одном из аспектов настоящего изобретения топическую композицию получают способом, описанным в Примере 1.

[0435] В одном из аспектов это изобретение касается способа приготовления маслянистой композиции; при этом упомянутым активным веществом является зилеутон, присутствует в несольбилизированной форме.

[0436] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания или заболеваний путем топического введения

композиции, содержащей терапевтически эффективное количество активного вещества, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0437] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики воспалительного кожного заболевания или заболеваний путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество нестероидного активного вещества, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0438] В некоторых аспектах настоящего изобретения топическое введение осуществляют на пораженном участке в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до приблизительно двенадцати недель, один или два раза в день.

[0439] В некоторых аспектах настоящего изобретения топическое введение осуществляют на пораженном участке в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до приблизительно восьми недель, один или два раза в день.

[0440] В некоторых аспектах настоящего изобретения топическое введение осуществляют на пораженном участке в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до приблизительно четырех недель, один или два раза в день.

[0441] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики атопического дерматита путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество нестероидного активного вещества, субъекту, нуждающемуся в этом; при этом упомянутое нестероидное активное вещество выбирают из группы, которую составляют зилеутон, крисаборол, такролимус, доксепин и их комбинации.

[0442] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания.

[0443] В одном из аспектов настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является воспалительное кожное заболевание.

[0444] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутое кожное заболевание выбрано из группы, которую составляют угри, псориаз, розовые угри, сальное расстройство или расстройства, чешуйчатый псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, себорейная экзема, зуд при любом кожном заболевании, аллергический дерматит, старческий кератоз, экзема, базально-клеточная эпителиома, келоиды, меланома, склеродермия, рак жировой ткани, себорейный кератоз, витилиго, бородавки и т.п.

[0445] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутое кожное

заболевание является атопическим дерматитом.

[0446] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является атопический дерматит от легкой до средней степени тяжести.

[0447] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является зуд при тяжелом атопическом дерматите.

[0448] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является зуд при кожном заболевании.

[0449] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является зуд при атопическом дерматите.

[0450] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики атопического дерматита путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сложного эфира, сольвата или полиморфной модификации.

[0451] Некоторые аспекты настоящего изобретения касаются способа лечения и/или профилактики зуда путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сложного эфира, сольвата или полиморфной модификации.

[0452] Один из аспектов настоящего изобретения касается топической композиции, содержащей нестероидное активное вещество, выбранное из группы, которую составляют зилеутон, крисаборол, такролимус и доксепин для лечения кожного заболевания или заболеваний у субъекта путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество активного вещества; при этом композицию вводят в течение по меньшей мере одних суток; при этом упомянутая композиция представляет собой маслянистую композицию, содержащую маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.).

[0453] Некоторые аспекты настоящего изобретения касаются способа лечения и/или профилактики кожного заболевания; при этом упомянутый способ включает топическое введение субъекту композиции, содержащей зилеутон, при этом упомянутая композиция представляет собой маслянистую композицию, содержащую маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0454] Некоторые аспекты настоящего изобретения касаются топической композиции, содержащей зилеутон, для лечения кожного заболевания или заболеваний у

субъекта путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона; при этом упомянутую композицию вводят в течение по меньшей мере одних суток; при этом упомянутая композиция представляет собой маслянистую композицию, содержащую маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.).

[0455] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является воспалительное кожное заболевание, выбранное из группы, которую составляют угри, псориаз, розовые угри, дерматит, атопический дерматит, контактного дерматита, себорейной экземы, зуда при любом кожном заболевании и их комбинации.

[0456] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания у субъекта; при этом упомянутый способ включает топическое введение маслянистой композиции, содержащей зилеутон, в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до четырех недель один или два раза в день.

[0457] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания у субъекта; при этом упомянутый способ включает топическое введение маслянистой композиции, содержащей зилеутон, в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до восьми недель один или два раза в день.

[0458] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания у субъекта; при этом упомянутый способ включает топическое введение маслянистой композиции, содержащей зилеутон, в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до двенадцати недель один или два раза в день.

[0459] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания у субъекта; при этом упомянутый способ включает топическое введение маслянистой композиции, содержащей крисаборол, в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до четырех недель один или два раза в день.

[0460] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания у субъекта; при этом упомянутый способ включает топическое введение маслянистой композиции, содержащей докsepин, в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до четырех недель один

или два раза в день.

[0461] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания у субъекта; при этом упомянутый способ включает топическое введение маслянистой композиции, содержащей такролимус, в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до четырех недель один или два раза в день.

[0462] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания у субъекта; при этом упомянутый способ включает топическое введение маслянистой композиции, содержащей крисаборол, в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до четырех недель один или два раза в день; при этом упомянутая композиция содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0463] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания у субъекта; при этом упомянутый способ включает топическое введение маслянистой композиции, содержащей докsepин, в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до четырех недель один или два раза в день; при этом упомянутая композиция содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0464] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики кожного заболевания у субъекта; при этом упомянутый способ включает топическое введение маслянистой композиции, содержащей такролимус, в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до четырех недель один или два раза в день; при этом упомянутая композиция содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0465] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа повышения уровня успешности лечения и/или профилактики кожного заболевания или заболеваний с применением топической композиции, как раскрыто в этом описании.

[0466] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа повышения уровня успешности лечения и/или профилактики кожного заболевания или заболеваний с по меньшей мере двукратным снижением от исходного уровня до 4 недель в сравнении с носителем путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0467] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа повышения уровня успешности лечения и/или профилактики кожного заболевания или заболеваний с по меньшей мере двукратным снижением от исходного уровня до 8 недель в сравнении с носителем путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0468] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа повышения уровня успешности лечения и/или профилактики кожного заболевания или заболеваний с по меньшей мере двукратным снижением от исходного уровня до 12 недель в сравнении с носителем путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0469] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа повышения уровня успешности лечения и/или профилактики кожного заболевания или заболеваний с уменьшением на 5 баллов оценки DLQI (дерматологический индекс качества жизни) от исходного уровня до 1 недели путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0470] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа повышения уровня успешности лечения и/или профилактики кожного заболевания или заболеваний, с уменьшением на 5 баллов оценки DLQI от исходного уровня до 2 недель путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0471] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа повышения уровня успешности лечения и/или профилактики кожного заболевания или заболеваний с уменьшением на 5 баллов оценки DLQI от исходного уровня до 4 недель путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0472] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики зуда путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, субъекту, нуждающемуся в этом, при этом упомянутая композиция при топическом введении обеспечивает по меньшей мере 60% ингибирования реакции чесания/расчесывания у мышей в сравнении с плацебо.

[0473] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа лечения и/или профилактики зуда путем топического введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество зилеутона, субъекту, нуждающемуся в этом, при этом упомянутая композиция при топическом введении обеспечивает по меньшей мере 40%

ингибирования реакции чесания/расчесывания у мышей на 14 день в сравнении с носителем.

[0474] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа введения топической композиции, содержащей активное вещество, при этом упомянутый способ включает нанесение тонкого слоя композиции один или два раза в течение по меньшей мере одних суток на пораженный участок кожи у субъекта, нуждающегося в этом, при этом упомянутая композиция содержит маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0475] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа введения топической композиции, содержащей зилеутон, при этом упомянутый способ включает нанесение тонкого слоя композиции один или два раза в течение по меньшей мере одних суток на пораженный участок кожи у субъекта, нуждающегося в этом, при этом упомянутая композиция содержит зилеутон в количестве от приблизительно 0,1% (масс.) до приблизительно 10% (масс.); и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0476] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа введения топической композиции, содержащей крисаборол, при этом упомянутый способ включает нанесение тонкого слоя композиции один или два раза в течение по меньшей мере одних суток на пораженный участок кожи у субъекта, нуждающегося в этом, при этом упомянутая композиция содержит крисаборол в количестве от приблизительно 0,1% (масс.) до приблизительно 10% (масс.); и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0477] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа введения топической композиции, содержащей доксепин, при этом упомянутый способ включает нанесение тонкого слоя композиции один или два раза в течение по меньшей мере одних суток на пораженный участок кожи у субъекта, нуждающегося в этом, при этом упомянутая композиция содержит доксепин в количестве от приблизительно 0,1% (масс.) до приблизительно 10% (масс.); и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0478] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа введения топической композиции, содержащей такролимус, при этом упомянутый способ включает нанесение тонкого слоя композиции один или два раза в течение по меньшей мере одних суток на пораженный участок кожи у субъекта, нуждающегося в этом, при этом упомянутая композиция содержит такролимус в количестве от приблизительно

0,1% (масс.) до приблизительно 10% (масс.); и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0479] Один из аспектов настоящего изобретения касается способа нанесения топической композиции, при этом упомянутый способ включает образования тонкой маслянистой пленки на месте нанесения, и она уменьшает потерю воды, увлажняет указанный участок и обеспечивает смягчительный эффект на месте нанесения.

[0480] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция содержит усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции.

[0481] В одном из аспектов настоящего изобретения топическая композиция, содержащая активное вещество, выбранное из группы, которую составляют zileuton, крисаборол, доксепин, такролимус, бетаметазон, клобетазол, галобетазол, мометазон, дексаметазон и любая их комбинация, усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции, для лечения и/или профилактики кожного заболевания; при этом упомянутую композицию наносят в течение периода времени продолжительностью от по меньшей мере одного дня до четырех недель, и кожным заболеванием является дерматит.

[0482] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является атопический дерматит.

[0483] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является атопический дерматит от легкой до средней степени тяжести.

[0484] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является зуд при тяжелом атопическом дерматите.

[0485] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является зуд при кожном заболевании.

[0486] В некоторых аспектах настоящего изобретения упомянутым кожным заболеванием является зуд при атопическом дерматите.

[0487] Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрирования некоторых конкретных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего изобретения.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1 – Топические маслянистые композиции

Таблица 1

Ингредиенты	Пример 1 (% (масс.))								
	1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1J
Зилеутон	5	5	5	5	5	0	0	1,25	2,5
Крисаборол	0	0	0	0	0	5	0	0	0
Доксепин	0	0	0	0	0	0	5	0	0
Изопропилмиристат	0	0	10	15	15	10	10	10	10
Олеиловый спирт	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Олеиновая кислота	0	25	0	0	0	0	0	0	0
Микрокристаллический воск	0	0	10	5	5	10	10	10	10
Белый воск	0	0	5	5	0	5	5	5	5
Метилпарабен	0	0	0,3	0,3	0	0	0	0	0
Бутилированный гидрокситолуол	0,1	0,1	-	0,2	0,2	0	0	0	0
Белый вазелин	84,9	69,9	69,7	69,5	74,8	70	70	73,75	72,5

[0488] Процесс приготовления:

1. Микрокристаллический воск, и/или белый воск, и/или белый вазелин взвешивают, и нагревают в производственном сосуде до температуры в пределах от  $60\pm 5^{\circ}\text{C}$  до  $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ , и перемешивают до полного расплавления,

2. Изопропилмиристат, и/или олеиловый спирт, и/или олеиновую кислоту, и факультативно бутилированный гидрокситолуол и метилпарабен взвешивают, и греют при  $50^{\circ}\text{C}$  в отдельном сосуде из нержавеющей стали до их расплавления,

3. Растворенную смесь, полученную на Этапе ii, добавляют к смеси Этапа i, добавляют основную массу расплавленного вазелина, и смесь охлаждают при температуре в пределах от  $50\pm 2^{\circ}\text{C}$  до  $65\pm 2^{\circ}\text{C}$  при постоянном перемешивании при 150-250 об/мин,

4. После этого в вышеупомянутой смеси диспергируют активное вещество (зилеутон, или крисаборол, или доксепин) при гомогенизации при  $5000\pm 1000$  об/мин в течение 30 мин. Температуру дисперсной смеси поддерживают на уровне ниже  $65^{\circ}\text{C}$ , и

5. Композицию охлаждают при непрерывном перемешивании до  $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ .

[0489] Полученную композицию Примера 1C подвергали воздействию разных условий испытания на стабильность. Результаты исследования стабильности приведены в

Таблице 2.

Таблица 2

Условия испытания	Иссле- дование зиле- утона	Родственное соединение зилеутона							Всего
		Компо- зиция D	Компо- зиция E	Компо- зиция A	Компо- зиция G	Компо- зиция C	Компо- зиция H	Неиз- вестно	
Исходные	99,2	ND	0,231	ND	ND	ND	BQL	NA	0,251
1M25°C/60%RH	102,2	ND	0,079	ND	ND	ND	ND	NA	0,079
1M40°C/75%RH	100,7	ND	0,108	ND	ND	ND	ND	NA	0,108
2M 25°C/60%RH	98	ND	0,101	ND	ND	ND	ND	NA	0,101
2M 40°C/75%RH	98,7	ND	0,107	ND	ND	ND	ND	NA	0,107
3M 25°C/60%RH	99,4	ND	0,128	ND	ND	ND	ND	NA	0,128
3M 40°C/75%RH	100,7	ND	0,182	ND	ND	BQL	ND	NA	0,225
6M 25°C/60%RH	98,4	ND	0,272	ND	ND	BQL	ND	BQL	0,293
6M 30°C/65%RH	101,1	ND	0,229	ND	ND	BQL	ND	BQL	0,257
6M 40°C/75%RH	101	ND	0,287	ND	ND	BQL	ND	BQL	0,393
9M 25°C/60%RH	97,6	ND	0,16	ND	ND	0,07	ND	ND	0,24
9M 30°C/65%RH	89,6	ND	0,21	ND	ND	0,09	ND	ND	0,3
12M25°C/60%RH	100,2	ND	0,12	ND	ND	ND	ND	ND	0,12
12M30°C/65%RH	100,1	ND	0,12	ND	ND	BQL	ND	BDL	0,12

\*ND – не обнаружено; UA – анализируется; BQL – ниже уровня количественного определения; RH – относительная влажность.

#### Вязкость и однородность содержания композиции Примера 1С

[0490] Маслянистую композицию Примера 1С оценивали на предмет изменения вязкости и однородности содержания в течение 12 месяцев при разных условиях стабильности в соответствии с рекомендациями ИСН. Вязкость оценивали с применением вискозиметра Брукфильда: модель CAP2000<sup>+</sup>, номер шпинделя 01, 20-25 об/мин, при температуре приблизительно 25°C, время испытания 30 с и время выдерживания 20 с.

Условия испытания	Вязкость, сП=мПа·с	Однородность содержания		
		Верхняя часть	Средняя часть	Нижняя часть
Исходные	4144	NA	NA	NA
1M 25°C/60%RH	3638	NA	NA	NA

1M 40°C/75%RH	3975	NA	NA	NA
2M 25°C/60%RH	4050	NA	NA	NA
2M 40°C/75%RH	4041	NA	NA	NA
3M 25°C/60%RH	4284	100,7	99,4	99,8
3M 40°C/75%RH	4134	NA	NA	NA
6M 25°C/60%RH	4144	99,7	100,8	99,5
6M 30°C/65%RH	4837	NA	NA	NA
6M 40°C/75%RH	4835	NA	NA	NA
9M 25°C/60%RH	4828	NA	NA	NA
9M 30°C/65%RH	NA	NA	NA	NA
12M 25°C/60%RH	NA	NA	NA	NA
12M 30°C/65%RH	NA	96	101,1	100,1

[0491] В одном из аспектов настоящего изобретения композиция Примера 1С не демонстрировала изменения вязкости и/или однородности содержания в течение 12 месяцев.

[0492] Пример 2 – Топические маслянистые композиции, содержащие зилеутон

Таблица 3

Ингредиенты	Пример 2 (% (масс.))			
	2A	2B	2C	2D
Зилеутон	5	5	5	5
Изопропилмиририлат	15	15	15	15
Бутилированный гидрокситолуол	0,2	0,2	0,2	0,2
Белый вазелин	69,5	64,5	69,5	64,5
Микрокристаллический воск	5	10	5	10
Белый воск	5	5	5	5
Метилпарабен	0,3	0,3	0,3	0,3

[0493] Композицию Примера 2 получают способом, подобным способу Примера 1. Эти композиции изготовляли с более высоким процентом изопропилмиририлата, и наблюдали на предмет физической стабильности. Потенциальный синерезис (разделение фаз) наблюдался с увеличением процента усилителя проникновения через кожу.

[0494] Пример 3 – Топические маслянистые композиции, содержащие зилеутон

Таблица 4

Ингредиенты	Пример 3 (% (масс.))										
	3A	3B	3C	3D	3E	3F	3G	3H	3I	3J	3K
Зилеутон	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Среднецепочечные триглицериды	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Твердый парафин	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Миристиловый спирт	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
Дибутилсебацат	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
Октилдодеканол	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
Миндальное масло	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Стеариновая кислота	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0
Циклометикон	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0
Церезиновый воск	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0
Воск из цетиловых сложных эфиров	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Бутилированный гидрокситолуол	0,2	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Белый вазелин	89,5	74,5	70	70	70	70	70	70	70	70	70
Микрокристаллический воск	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Белый воск	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Метилпарабен	0,3	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0495] Композиции Примеров 3А-3К изготавливали способом, описанным в Примере 1. Топические композиции, которые были изготовлены с разными усилителями проникновения через кожу или веществами, не смешиваемыми с водой, и все изготовленные композиции были физически стабильными.

[0496] Пример 4 – Топическая композиция, содержащая зилеутон (двухфазная система)

Таблица 5

Ингредиенты	Пример 4 (% (масс.))
Зилеутон	5
Полисорбат 20	1
Карбомерный гомополимер тип С	0,5
Дистиллированная вода	40
Изопропилмиристат	15
Минеральное масло	32,75
Сорбитана моноолеат	0,5
Бутилированный гидрокситолуол	0,1
Бензоат натрия (NF)	0,15
Дистиллированная вода	5

[0497] Процесс приготовления композиции Примера 4: Масляную фазу готовили таким методом: В основном производственном сосуде в 30 г изопропилмиристата растворяли 0,2 г ВНТ (бутилгидрокситолуол). В этот раствор добавляли 1 г моноолеата сорбитана, и перемешивали вручную для получения прозрачного раствора. В вышеупомянутое содержимое добавляли 65,5 г минерального масла, и перемешивали вручную для получения прозрачного раствора. В вышеупомянутое содержимое добавляли зилеутон с гомогенизацией при 4000 об/мин, и гомогенизацию продолжали в течение 20 мин. Водную фазу готовили путем добавления 70 г дистиллированной воды в сосуд из нержавеющей стали с дальнейшим добавлением полисорбата 20, карбомерного гомополимера типа С и продолжением перемешивания в течение 20 мин при 250-800 об/мин. Масляную фазу и водную фазу эмульгировали путем гомогенизации при 4000-5000 об/мин в течение 20 мин, и во время гомогенизации к упомянутой эмульсии добавляли раствор бензоата натрия в воде.

[0498] Тест на высвобождение *in vitro* выполняли для композиции Примера 4 с использованием диффузионной ячейки Франца Hanson FDC (автоматической) и 0,2 мкм нитрата целлюлозы (CN), при приблизительно 600 об/мин, объем промывания – 1,2 мл, и объем сбора образцов – 1,2 мл. Рецепторным раствором была смесь вода:этанол (40:60 (в объемном отношении)). 300 мг маслянистой композиции, приготовленной согласно Примеру 4, равномерно наносили на мембрану при температуре  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$

(неограниченная доза). Количество высвобожденного активного вещества определяли с применением жидкостной хроматографии высокой эффективности (HPLC) [Alltima C18, 75×4,6 мм, 3 мкм), подвижная фаза 0,05% TFA в 1000 мл воды Milli-Q, 100% метанола, скорость потока 0,6 мл/мин], температура колонки составляла 40°C, и исследование выполняли с применением УФ-детектора при 230 нм. Скорость высвобождения активного вещества через 0 мин, 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин, 150 мин и 180 мин приведена в Таблице 6.

Таблица 6

Время (в минутах)	Высвобождение активного вещества с композиции Примера 4 (мкг/см <sup>2</sup> )
30	622
60	860
90	1161
120	1427
150	1693
180	1939

[0499] Пример 5 – Топические маслянистые композиции, содержащие зилеутон

Таблица 7

Ингредиенты	Пример 5 (% (масс.))		
	5A	5B	5C
Зилеутон	5	5	5
Изопропилмиририлат	10	10	10
Белый вазелин	79	65	70
Микрокристаллический воск	3	10	10
Белый воск	3	10	5

[0500] Топические композиции, описанные в Таблице 7, были приготовлены согласно способу, упомянутому в Примере 1. Эти три композиции были приготовлены для оценивания воздействия вазелина (маслянистого носителя) на высвобождение активного вещества (зилеутон) *in vitro*.

[0501] Результаты испытаний высвобождения *in vitro* маслянистых композиций Примера 5. Результаты испытания *in vitro* выражены в Таблице 7.

[0502] Тест на высвобождение *in vitro* выполняли для композиции Примера 5 с использованием диффузионной ячейки Франца Hanson FDC (автоматической) и 0,2 мкм нитрата целлюлозы (CN), при приблизительно 600 об/мин, объем промывания – 1,2 мл, и объем сбора образцов – 1,2 мл. Рецепторным раствором была смесь вода:этанол (40:60 (в объемном отношении)). 300 мг маслянистой композиции, приготовленной согласно Примеру 4, равномерно наносили на нитрат целлюлозы как мембрану при температуре  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$  (неограниченная доза). Количество высвобожденного активного вещества определяли при помощи жидкостной хроматографии высокой эффективности [Alltima C18,  $75 \times 4,6$  мм, 3 мкм), подвижная фаза 0,05% TFA в 1000 мл воды Milli-Q, 100% метанола, скорость потока 0,6 мл/мин], температура колонки составляла  $40^\circ\text{C}$ , и исследование выполняли с применением УФ-детектора при 230 нм. Скорость высвобождения активного вещества через 0 мин, 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин, 150 мин и 180 мин приведена в Таблице 7.

Таблица 7

Время (в минутах)	Высвобождение активного вещества (мкг/см <sup>2</sup> )		
	5A	5B	5C
30	7,29	17,81	13,78
60	9,75	25,52	19,70
90	12,40	32,43	23,19
120	15,81	44,97	28,49
150	20,60	52,42	36,56
180	25,77	57,99	43,96

[0503] В одном из аспектов композиция, соответствующая этому изобретению, обеспечивает высвобождение активного вещества контролируемым способом.

[0504] В одном из аспектов композиция согласно настоящему изобретению обеспечивает высвобождение активного вещества *in vitro* из маслянистой основы, которое было значительно ниже, чем высвобождение активного вещества из кремовой основы.

[0505] Пример 6 – Микроскопия композиции Примера 5С

[0506] Исследование размера частичек композиции Примера 5С выполняли по таким аналитическим параметрам: увеличение – 40 мкм, диапазон размеров – от 0,7 мкм до 50 мкм, калибровка относительно X (пиксель/мкм) – 4,5102, и калибровка относительно Y (пиксель/мкм) – 4,5102, и метод анализа – идентификация частичек.

Результаты исследование приведены ниже.

Таблица 8

	Частичка (мкм)	Агломерат (мкм)
Минимальный размер частички (мкм)	0,7011	0,9142
Максимальный размер частички (мкм)	7,9603	13,34
Средний размер частички (мкм)	1,7061	1,4496
Среднее квадратическое отклонение	0,5794	1,4496
Среднее отношение показателей	1,6485	2,8742
Подсчет	29735	50554

Таблица 9

	Размер частички (мкм)	С агломератом (мкм)
D10	1,131	1,1305
D50	1,614	1,6886
D90	2,449	2,9581

[0507] В одном из вариантов осуществления композиция, соответствующая этому изобретению, обеспечивает распределение размера частичек D90 приблизительно 2,5 мкм с агломерацией приблизительно 3 мкм.

[0508] Пример 7 – Топическая композиция, содержащая зилеутон (двухфазная)

Таблица 10

Ингредиенты	% (масс.)
Зилеутон	5
Изопропилмирикат	15
Белый вазелин	13,5
Полисорбат 80	5
Бутилированный гидрокситолуол	0,1
Пропилпарабен	0,04
Метилпарабен	0,3
Полиоксил-40-стеарат	8,8
Загуститель Sepineo P 600	2
Вода	50,26

[0509] Процесс приготовления композиции Примера 7: Маслянистая фаза: белый вазелин отвешивали, и грели при температуре 75°C в производственном сосуде до полного расплавления; в отдельный сосуд из нержавеющей стали отвешивали изопропилмиристант, пропилпарабен и бутилированный гидрокситолуол, и грели при температуре 50°C до их расплавления; расплавленную фазу белого вазелина смешивали с фазой изопропилмиристана; в отдельный сосуд из нержавеющей стали отвешивали воду в виде водной фазы, полисорбат 80, полиоксил-40-стеарат и метилпарабен, грели при 75°C, и перемешивали до получения однородной массы. Эмульгирование: Масляную фазу добавляли в водную фазу с гомогенизацией при 3000 об/мин, поддерживая температуру на уровне 70°C в течение 30 мин, после чего в вышеупомянутой смеси диспергировали зилеутон с гомогенизацией при 5000±1000 об/мин в течение 30 мин. Температуру дисперсной смеси поддерживали ниже 65°C. На Этапе 6 с перемешиванием при 1000 об/мин добавляли загуститель Sepineo P 600, и композицию при непрерывном перемешивании охлаждали до температуры 35±5°C.

[0510] Пример 8 – Топическая композиция зилеутона (однофазная)

Таблица 10

Ингредиенты	Пример 8	
	8А	8В
Зилеутон	5	5
Изопропилмиристант	5	5
Диэтиленмоноэтиловый простой эфир	5	5
Среднецепочечные триглицериды	5	5
Микрокристаллический воск	15	10
Сорбитанмонолаурат (Span 60)	--	5
Метилпарабен	0,3	0,3
Бутилированный гидрокситолуол	0,2	0,2
Белый вазелин	64,5	64,5

[0511] Процесс приготовления композиции Примера 8: Среднецепочечные триглицериды, микрокристаллический воск, сорбитанмонолаурат и белый вазелин отвешивали, после чего переносили в производственный сосуд из нержавеющей стали. Потом грели при температуре 75±5°C в производственном сосуде, и перемешивали до их полного расплавления. В отдельный сосуд отвешивали изопропилмиристант,

моноэтиловый простой эфир диэтиленгликоля, бутилированный гидрокситолуол и метилпарабен, и грели при температуре 50°C в отдельном сосуде из нержавеющей стали до получения прозрачного раствора. Оба материала смешивали, и смесь охлаждали до 60±2°C при постоянном перемешивании при 150-250 об/мин. Потом в вышеупомянутой смеси диспергировали зилеутон с гомогенизацией при 5000±1000 об/мин в течение 30 мин. Температуру дисперсной смеси поддерживали ниже 65°C. Композицию при постоянном перемешивании охлаждали до 35±5°C.

[0512] Пример 9 – Оценивание действия зилеутона на зуд у мышей, вызванный Соединением 48/80

[0513] Это исследование было проведено для определения противочесального/противорасчесывального действия топической композиции, содержащей зилеутон, на реакцию чесания/расчесывания, вызванную Соединением 48/80 у мышей Balb C.

[0514] Материалы и методы: Соединение 48/80 известное как дегранулятор тучных клеток для вызывания аллергической реакции чесания/расчесывания у мышей, которая непосредственно активирует сигнальные явления, характерные для острого ответа на аллерген. Местное применение Соединения 48/80 вызывает кратковременную реакцию расчесывания предсказуемого уровня на пораженном участке.

[0515] Пруритоген (соединение 48/50) отвешивали, и готовили каждый раз перед запланированным введением дозы с холодным физиологическим раствором в концентрации 50 мкг/50 мкл.

[0516] Топическую композицию, содержащую зилеутон, готовили путем смешивания таких ингредиентов в заданном массовом отношении: диметилизосорбид (5%), полиэтиленгликоль 400 (45%), полиэтиленгликоль 300 (33%) и полиэтиленгликоль 1450 (12%).

[0517] 30 мышей-самцов линии Balb C (по 10 мышей в каждой группе – зилеутон топически и плацебо топически) в течение семи дней акклиматизировали в помещении для проведения испытаний, а потом рандомизировали. Приблизительно за два дня до начала эксперимента выстригали роstralную часть кожи на спине каждой мыши. В день испытания животных индивидуально помещали в осмотровые клетки, и акклиматизировали в течение 2 ч до начала эксперимента. За 1 ч до интрадермальной инъекции соединения 48/50 объемом 50 мкл, которая содержит 50 мкг соединения 48/50, мышей обрабатывали топическими композициями, содержащими зилеутон, немедленно помещали назад в осмотровые клетки, и определяли приступы зуда в течение 30 мин

после инъекции.

[0518] Группа I и Группа II – в течение шести дней подряд (включая первый день обработки) животным наносили крем, содержащий 5% зилеутона, и крем-плацебо, соответственно, без оценивания.

[0519] Результаты: Реакция чесания в 1-й день: топическая композиция, содержащая зилеутон, продемонстрировала значительное уменьшение реакции чесания/расчесывания в сравнении с плацебо. Процент ингибирования реакции чесания/расчесывания, зарегистрированный для Группы I, в сравнении с Группой II (плацебо), становив 69,64%.

Таблица 11 – Реакция чесания в 1-й день

Группа		Группа I (зилеутон, 5% топически)			Группа II (плацебо топически)		
Животное №	Пол	Масса тела	Доза (мг)	Балльная оценка чесания	Масса тела	Доза (мг)	Балльная оценка чесания
1	М	39,4	100	8	32,47	100	57
2	М	32,06	100	18	29,78	100	57
3	М	29,7	100	23	29,01	100	83
4	М	28,84	100	54	28,19	100	81
5	М	28,07	100	13	26,69	100	159
6	М	26,64	100	18	25,93	100	128
7	М	25,88	100	50	24,5	100	57
8	М	24,33	100	37	23,52	100	146
9	М	23,28	100	34	21,71	100	75
10	М	21,48	100	58	21,05	100	188
			Среднее	31,30		Среднее	103,10
			Среднее квадратическое отклонение	18,01		Среднее квадратическое отклонение	48,13

[0520] Реакция чесания на 7-й день: Влияние топической композиции, содержащей зилеутон, на реакцию чесания/расчесывания, вызванную соединением 48/80 при интрадермальной дозе 50 мкг/50 мкл, заключалось в значительном снижении реакции

чесания/расчесывания в сравнении с плацебо. Процент ингибирования реакции чесания/расчесывания, зарегистрированный для Группы I, в сравнении с Группой II (плацебо), составлял 61,79%.

Таблица 12: Реакция чесания на 7 день

Группа		Группа I (зилеутон, 5% топически)			Группа II (плацебо, топически)		
Животное №	Пол	Масса тела	Доза (мг)	Балльная оценка чесания	Масса тела	Доза (мг)	Балльная оценка чесания
1	М	30,85	100	11	31,63	100	143
2	М	28,06	100	54	31,52	100	120
3	М	26,38	100	36	28,64	100	218
4	М	26,66	100	127	27,5	100	115
5	М	26,91	100	37	25,16	100	89
6	М	26,66	100	52	24,68	100	110
7	М	23,67	100	63	23,66	100	92
8	М	23,4	100	47	23,01	100	105
9	М	22,24	100	41	20,51	100	129
10	М	20,21	100	15	20,08	100	143
			Среднее	48,30		Среднее	126,40
			Среднее квадратическое отклонение	32,13		Среднее квадратическое отклонение	37,16

[0521] Пример 10 – Оценивание эффекта зилеутона на животной модели зуда в сравнении с мазью PROTOPIC®

[0522] Метод и материал: Для исследования использовали обычных мышей линии NC/Tnd (возрастом 10-15 недель) с умеренным атопическим дерматитом. Всего 21 мышь были сгруппированы в три разные группы (3×7 мышей). Группа I была предназначена для топического крема, содержащего 5% зилеутона, Группа II была предназначена для носителя, и Группа III была предназначена для 0,1% мази PROTOPIC®.

[0523] Голову, шею и спину мышей в каждой группе обрабатывали в 1-й день и 2-й день топически дважды в день и один раз в день с 3 дня по 14 день. Мазь PROTOPIC®

наносили один раз в день в течение 14 дней.

[0524] Определения и наблюдения: Клиническую оценку в баллах для отдельных мышей определяли через день, начиная перед лечением и продлевая в течение 2-недельной обработки; клиническую оценку в баллах для каждого состояния кожи, такого как зуд, эритема, отек, эксфолиация/эрозия, сухость/шелушения, определяли так, как описано ниже.

[0525] Зуд: 0 баллов (отсутствие); 1 балл (легкая степень); 2 балла (средняя степень); 3 балла (тяжелая степень); Эритема: 0 баллов (отсутствие); 1 балл (легкая степень); 2 балла (средняя степень); 3 балла (тяжелая степень); Отеки: 0 баллов (отсутствуют); 1 балл (легкая степень); 2 балла (средняя степень); 3 балла (тяжелая степень); Эксфолиация/эрозия: 0 баллов (отсутствие); 1 балл (легкая степень); 2 балла (средняя степень); 3 балла (тяжелая степень) и Сухость/шелушение: 0 баллов (отсутствие); 1 балл (легкая степень); 2 балла (средняя степень); 3 балла (тяжелая степень).

[0526] Реакция чесания: реакцию чесания определяли перед лечением препаратом, и в дальнейшем раз в неделю в течение периода лечения. Реакцию чесания мышей оценивали в течение 30 мин.

[0527] Трансэпидермальная потеря воды (TEWL): TEWL измеряли на отдельных мышцах при помощи эвапорометра (приборы серии MULTIPROBE ADAPTER MPA5 и TM300, СК Electronic GmbH, Германия) перед лечением препаратом и в дальнейшем раз в неделю в течение периода лечения. Перед измерением TEWL волосы на спинном участке кожи выбривали под легкой анестезией. Измерение выполняли трижды на одном и том же месте спинного участка кожи при температуре  $23\pm 2^{\circ}\text{C}$  и относительной влажности воздуха  $40\pm 10\%$  с вычислением среднего значения.

[0528] У всех мышей трех групп наблюдался дерматит разной степени тяжести, и на начало исследования балльная оценка состояния кожи у мышей составляла приблизительно 8 баллов.

Таблица 13: Оценка клинической тяжести

Группа	Перед лечением	День 2	День 4	День 6	День 8	День 10	День 12	День 14
Группа I (Зилеутон)	7,6	6,9	7,0	6,0	5,6	4,9	4,6	3,9
Группа II (Носитель)	8,4	9,0	9,1	9,0	9,0	8,7	8,4	8,1
Группа III (мазь PROTOPIC <sup>®</sup> )	8,9	8,3	7,9	7,3	6,3	5,6	5,4	5,4

[0529] Общие показатели тяжести состояния кожи мышей в Группе I и Группе III

были уменьшены и оказались значительно более низкими, чем показатели мышей в группе, которую обрабатывали носителем (Группа II) (множественные сравнения наименее значимой разницы по Фишеру). Во всех группах клинические показатели тяжести состояния кожи имели тенденцию к снижению в сравнении с состоянием перед обработкой, но статистическую значимость в группе, которую обрабатывали носителем, наблюдали лишь на 14-й день. На 7-й день и 14-й день частота расчесывания и общая длительность расчесывания у мышей во всех группах существенно уменьшились. В сравнении с группой, которую обрабатывали носителем, частота расчесывания значительно уменьшилась на 7-й день и 14-й день в Группе I и Группе III, тогда как разницы между общей продолжительностью расчесывания в Группе I и общей продолжительностью расчесывания в Группе II на 14-й день не наблюдали.

Таблица 14: Частота расчесывания (за 30 мин)

Группы	Перед обработкой	День 7	День 14
Группа I (Зилеутон)	91,3	41,9	32,7
Группа II (носитель)	81,9	60,4	59,1
Группа III (PROTOPIC®)	94,4	45,9	32,6

Таблица 15: Продолжительность расчесывания (секунд/30 мин)

Группы	Перед обработкой	День 7	День 14
Группа I (Зилеутон)	75,4	34,6	37,3
Группа II (носитель)	64,0	44,2	44,7
Группа III (PROTOPIC®)	78,2	33,8	21,9

[0530] Значительное снижение TEWL наблюдали в исследуемой Группе I и Группе III при лечении в течение 7 дней и 14 дней в сравнении с показателями перед обработкой. В группе, которую обрабатывали носителем (Группа II), TEWL была снижена лишь на 14 день в сравнении с показателями перед обработкой.

Таблица 16: Влияние на TEWL

Группы	Перед обработкой	День 7	День 14
Группа I (Зилеутон)	33,1	16,0	14,1
Группа II (носитель)	30,3	28,7	19,2
Группа III (PROTOPIC®)	37,3	15,9	18,1

[0531] Влияние зилеутона было явно выражено на показатели TEWL и было сравнимым с влиянием 0,1% мази PROTOPIC®. Все обработки значительно уменьшили реакцию расчесывания.

[0532] Пример 11 – Клиническое исследование для оценивания эффективности и безопасности мази, содержащей зилеутон

[0533] План исследования: Клиническое исследование разработано как рандомизированное двойное слепое контролируемое при помощи носителя параллельное исследование с тремя исследуемыми группами: мазь, содержащую 1,25% (масс.) зилеутона, применяют дважды в день, мазь, содержащую 5% (масс.) зилеутона, применяют дважды в день, и мазь на основе носителя, применяют дважды в день.

[0534] Визиты субъектов в этой фазе запланированы на начальном этапе (визит 2 – день 1), на конец недели 1 (визит 3 – день  $8 \pm 1$  день), на конец недели 2 (визит 4 – день  $15 \pm 2$  дня) и на конец недели 4 (визит 5 – день  $29 \pm 3$  дня).

[0535] Во время визита 2 (начальный этап) субъекты будут рандомизированы в отношении 1:1:1 в одну из трех исследуемых групп. Будут определены базовые показатели AD (IGA [Глобальная оценка тяжести болезни исследователями], EASI [Индекс тяжести заболевания и площади поражения при экземе] и SCORAD [Шкала атопического дерматита], а также оценка зуда по числовой рейтинговой шкале (NRS). С выбранного участка кожи, которую подвергают лечению, будут отобраны 2-3 мм биоптаты кожи. Исследуемое средство будут наносить тонким слоем на все поражения атопического дерматита, которые подвергают лечению. Оставшиеся дозы будут наносить сами субъекты дважды в день дома в течение 28 дней. Исследуемое средство не будет нанесено на место биопсии в течение 2 дней.

[0536] Во время визитов 3, 4 и 5 будет выполнено повторное оценивание атопического дерматита в баллах (IGA, EASI, DLQI и NRS). Оценивания по шкале SCORAD будут выполнять во время визита 5. Во время визита 4 будет отобран 2-3 мм кожный биоптат (на расстоянии по меньшей мере 1 см от предыдущего места биопсии). На этапе лечения, кроме исследуемых средств (IP), субъектам будет разрешено использовать очищающее средство и увлажняющий лосьон для ванны (CETAPHIL®), предоставленный Спонсором.

[0537] Реакции на месте применения (сухость, жжение/острая боль, эрозия, отеки и боль) будут определять на начальном этапе (визит 2 – день 1) и во время визитов 3-5 для всех обработанных участков.

[0538] Исследуемая группа: Группа для проведения исследования будет включать

мужчин и/или женщин возрастом от 12 лет на момент скрининга с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести в соответствии с оценкой степени тяжести заболевания по IGA.

[0539] Критерии включения: Субъекты мужского и женского пола должны иметь возраст от 12 лет. У субъекта должен быть диагностирован атопический дерматит в соответствии с рассмотренными критериями Ханифина и Райка. На начальном уровне субъектам следует иметь оценку по IGA от "Умеренной степени (3)" до "Тяжелой степени (4)". На начальном уровне субъектам следует иметь поражения атопического дерматита, которые затрагивают  $\leq 20\%$  площади поверхности тела (BSA) (субъектам будет предложено избегать нанесения IP вокруг глаз, рта и ноздрей). Субъекты должны быть готовы предоставить кожный биоптат целевого поражения на начальном этапе и во время визита в конце лечения.

[0540] Схема лечения: Субъектов будут лечить топической мазью, содержащей 1,25% (масс.) или 5% (масс.) зилеутона, или соответствующей топической мазью на основе носителя в течение максимум 4 недель. Общая ожидаемая продолжительность исследования составляет восемь недель, включая скрининговый визит.

[0541] Оценка эффективности:

[0542] Глобальная оценка степени тяжести болезни исследователями (IGA): Оценку по IGA будут проводить во время всех визитов в течение исследования. Это 5-бальная глобальная оценка.

Описание категории	Категория	Оценка
Незначительная остаточная гипопигментация/гиперпигментация; отсутствие эритемы или уплотнения/папул; отсутствие выделения/образования струпьев	Чистая	0
Следовая слабая розовая эритема с едва заметным уплотнением/папулами и отсутствие выделения/образования струпьев	Почти чистая	1
Слабая розовая эритема с незначительным уплотнением/папулами с или без выделения/образования струпьев	Незначительная	2
Розово-красная эритема с умеренным уплотнением/папулами с или без выделения/образования струпьев	Умеренная	3
Глубокая или ярко-красная эритема с тяжелым уплотнением/папулами и с выделением/образованием струпьев	Тяжелая	4

[0543] Индекс степени тяжести заболевания и площади поражения при экземе (EASI): EASI количественно определяет степень тяжести атопического дерматита субъекта на основе как тяжести клинических признаков поражения, так и процента пораженной площади поверхности тела. EASI представляет собой сложную оценку степени тяжести эритемы, отека/образования папул, эксфолиации и лихенификации (каждый признак оценивают отдельно) для каждого из четырех участков тела (голова/шея, туловище, верхние конечности и нижние конечности) с коррекцией на процент охваченной площади поверхности тела для каждого участка тела и для доли участка тела и всего тела.

Расчесывание (эксфолиация)	Эритема (краснота)	Отек (образование папул)	Лихенификация (обложенная кожа)	Оценка
Без симптомов	Без симптомов	Без симптомов	Без симптомов	0
Незначительная степень	Незначительная степень	Незначительная степень	Незначительная степень	1
Умеренная степень	Умеренная степень	Умеренная степень	Умеренная степень	2
Тяжелая степень	Тяжелая степень	Тяжелая степень	Тяжелая степень	3

[0544] Используя приведенную ниже таблицу, дают каждому соответствующему участку тела оценку от 0 до 6 на основе процента охвата.

% охвата	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100
Оценка участки тела	0	1	2	3	4	5	6

[0545] Конечная оценка по EASI является суммой 4 оценок участка тела и будет составлять от 0 до 72.

[0546] Оценивание по SCORAD: Оценивание по SCORAD выполняют на начальном уровне и во время визита 5. Исследователь в баллах оценивает степень и тяжесть атопического дерматита на площади тела и тяжесть 6 специфических симптомов (эритема, отек/образование папул, эксфолиация, лихенификация, выделения/образование струпьев, и сухость). Субъективную оценку зуда и бессонницы предоставляет пациент. Оценка по SCORAD представляет собой комбинированную оценку пораженной площади тела и оценку симптомов исследователем и пациентом с максимальным количеством баллов 103.

[0547] Оценка зуда по NRS: Оценивание зуда по NRS будут выполнять на

начальном этапе, на 3-й день (при телефонном разговоре) и во время визитов 3, 4 и 5. Оценку зуда будут проводить с использованием разработанной субъектом оценочной шкалы тяжести зуда из-за атопического дерматита, при страдании в течение последних 24 ч по 11-балльной NRS, где 0 означает отсутствие зуда, а 10 – наихудший зуд.

[0548] Оценка эффективности:

[0549] Первичная конечная точка: Доля субъектов, которые имеют "успех" в лечении согласно IGA, т.е. чистая или почти чистая; оценка 0 или 1, с по меньшей мере двукратным снижением от исходного уровня до 4-го недели для мази, содержащей 5% (масс.) зилеутона в сравнении с носителем.

[0550] Вторичные конечные точки:

I. Доля субъектов, которые имеют "успех" в лечении согласно IGA, т.е. чистая или почти чистая; оценка 0 или 1, с по меньшей мере двукратным снижением от исходного уровня до 4-го недели для мази, содержащей 1,25% (масс.) зилеутона, в сравнении с носителем.

II. Доля субъектов с по меньшей мере двукратным улучшением оценки по IGA от исходного уровня до 4-го недели в группах лечения мазью, содержащей зилеутон, в сравнении с носителем.

III. Время до "успеха" лечения по IGA в группах лечения мазью, содержащей зилеутон, в сравнении с носителем.

IV. Среднее изменение охваченной площади поверхности тела в сравнении с исходным уровнем до 1 недели, 2 недели и 4 недели.

V. Среднее изменение балльной оценки по EASI от исходного уровня до 1 недели, 2 недели и 4 недели.

VI. Среднее изменение балльной оценки по SCORAD от исходного уровня до 4 недели.

VII. Доля пациентов, демонстрирующая снижение оценки по DLQI на 5 баллов от исходного уровня до 1 недели, 2 недели и 4 недели.

VIII. Среднее изменение от исходного уровня до 3 дня и 1 недели, 2 недели и 4 недели по NRS.

IX. Изменение экспрессии генов по оценке кожного биоптата от исходного уровня до 4 недели.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Топическая композиция, содержащая (а) активное вещество и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая маслянистая основа содержит усилитель проникновения через кожу в количестве менее чем приблизительно 20% (масс.) от общей массы композиции.

2. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что активное вещество выбрано из группы, которую составляют зилеутон, крисаборол, такролимус, докsepин и их комбинации.

3. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что усилитель проникновения через кожу выбран из группы, которую составляют жирные спирты, жирные кислоты, простые эфиры жирных спиртов, сложные эфиры жирных кислот, терпены, растительные масла и их смеси.

4. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что усилителем проникновения через кожу является сложный эфир жирной кислоты.

5. Топическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что усилитель проникновения через кожу выбран из группы, которую составляют диизопропиладипат, диизопропилсебацат, дибутилсебацат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, среднецепочечные триглицериды и метилпропионат.

6. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что активное вещество в композиции присутствует в несольбуилизированной форме.

7. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция является по существу безводной.

8. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция является не вспенивающейся и не содержит пропеллента.

9. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция является окклюзионной.

10. Топическая композиция, содержащая (а) активное вещество, (b) один или несколько загустителей, (с) усилитель проникновения через кожу, (d) маслянистый носитель и (е) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или вспомогательные вещества; при этом упомянутая композиция содержит упомянутые загуститель, усилитель проникновения через кожу и маслянистый носитель в массовом отношении от приблизительно 3:2:14 до приблизительно 2:1:17.

11. Топическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что маслянистый носитель выбран из группы, которую составляют минеральное масло, полутвердый парафин,

твердый парафин, вазелин, смесь минерального масла и ланолиновых спиртов, кокосовое масло, миндальное масло, ланолин, смесь вазелина и ланолиновых спиртов, жирные спирты, растительные масла и их комбинации.

12. Топическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что усилитель проникновения через кожу выбран из группы, которую составляют жирные спирты, жирные кислоты, простые эфиры жирных спиртов, сложные эфиры жирных кислот, терпены, растительные масла и их смеси.

13. Топическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что маслянистый носитель имеет температуру плавления более чем приблизительно 35°C.

14. Топическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что загуститель выбран из группы, которую составляют белый воск, микрокристаллический воск, эмульгирующий воск, коллоидный диоксид кремния и их комбинации.

15. Топическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что упомянутая композиция является по существу безводной.

16. Топическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что упомянутая композиция является невспенивающейся и не содержит пропеллента.

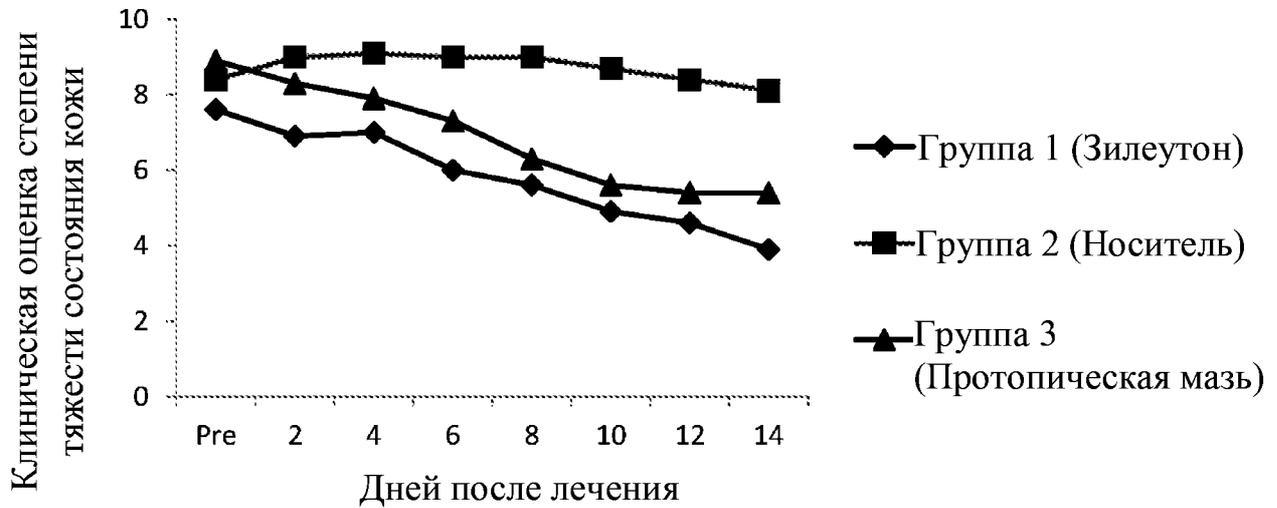
17. Топическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что упомянутая композиция является окклюзионной.

18. Топическая композиция, содержащая (а) активное вещество и (b) маслянистую основу; при этом упомянутая композиция содержит маслянистую основу в количестве по меньшей мере приблизительно 60% (масс.) от общей массы композиции, и упомянутая композиция не содержит гидрофильного растворителя или растворителей.

19. Топическая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что композиция не содержит гидрофильных растворителей, выбранных из группы, которую составляют этанол, изопропиловый спирт, этиленгликоль, полиэтиленгликоль (от 2 мономеров до 20 мономеров), пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, пентиленгликоль и гексиленгликоль.

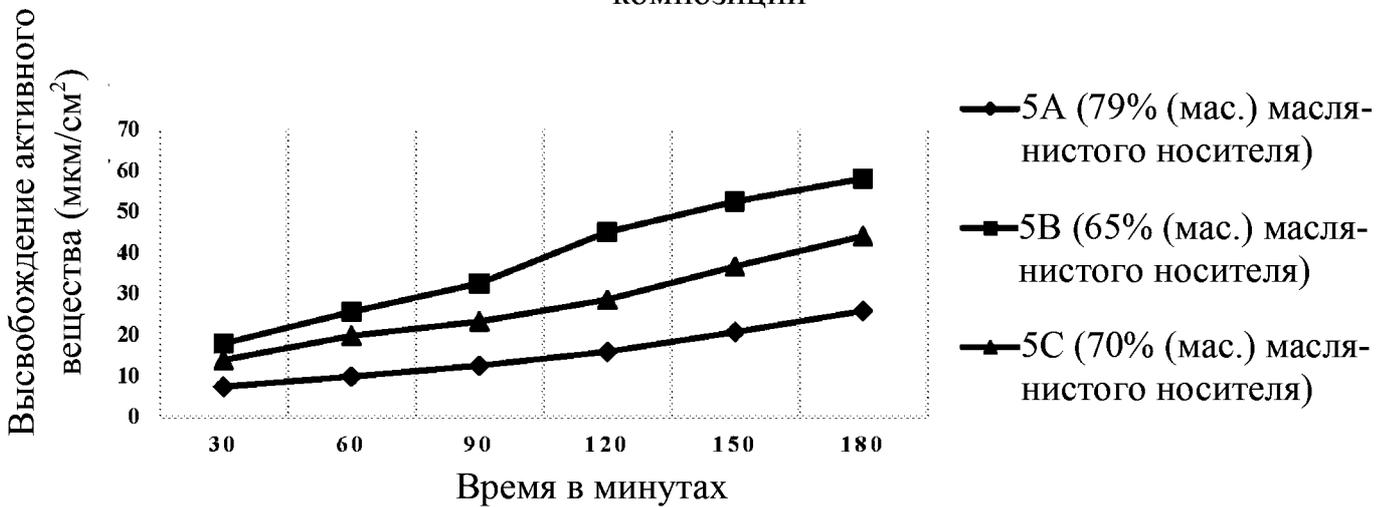
20. Топическая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что упомянутая композиция является невспенивающейся и не содержит пропеллента.

ТОПИЧЕСКИЕ МАСЛЯНИСТЫЕ  
КОМПОЗИЦИИ



ФИГ. 1

Тестирование высвобождения *in vitro* маслянистых композиций



ФИГ. 2