

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192017** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.12

(22) Дата подачи заявки
2020.02.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

**(54) ЛИПОФИЛЬНЫЕ МЕСТНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ
АПРЕМИЛАСТА**

(31) 201941006472

(32) 2019.02.19

(33) IN

(86) PCT/IN2020/050149

(87) WO 2020/170268 2020.08.27

(71) Заявитель:
**АПРАМИТА ИННОВЭЙШНС
ПРАЙВЭТ ЛИМИТЭД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Сридхарала Венката Нукараджу,
Манаккоте Рамдас, Калакоти
Срикант (IN)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает местную композицию апремиласта с липофильными агентами. Указанная композиция содержит множество вспомогательных веществ, каждое из которых присутствует в количествах и в комбинации, для эффективного контроля высвобождения апремиласта из композиции для лучшего проникновения в кожу. Настоящее изобретение также обеспечивает способ получения местной композиции апремиласта с улучшенным проникновением в кожу и эффективностью. Настоящее изобретение также относится к способу лечения псориаза и другого родственного состояния кожи с использованием липофильной местной композиции апремиласта, где проникновение апремиласта в кожу значительно усиливается при использовании липофильных компонентов в композиции.

A1

202192017

202192017

A1

ЛИПОФИЛЬНЫЕ МЕСТНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ АПРЕМИЛАСТА

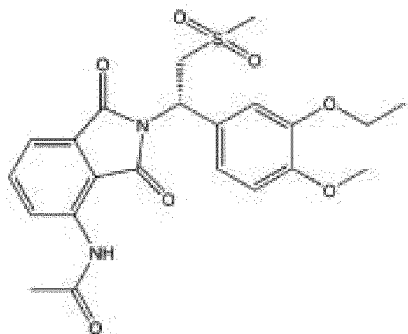
Описание

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к липофильной местной композиции апремиласта. Указанная композиция содержит множество вспомогательных веществ в определенном количестве и соотношениях и в наиболее подходящей комбинации для эффективного контроля высвобождения апремиласта из композиции и обеспечения улучшенного проникновения в кожу. Настоящее изобретение также относится к композиции для эффективного лечения псориатических симптомов и других родственных кожных нарушений.

Уровень техники

Апремиласт является селективным ингибитором фермента фосфодиэстеразы 4 (PDE4) и подавляет спонтанную продукцию TNF-альфа ревматоидными синовиальными клетками человека. апремиласт химически известен как N-[2-[(1S)-1-(3-этоксифенил)-2-(метилсульфонил)этил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]ацетамид, который можно охарактеризовать следующей химической формулой:



Апремиласт одобрен в Соединенных Штатах Америки и Европе, продается Celgene Corp как OTEZLA®. Таблетки OTEZLA® поставляются в дозировке 10, 20 и 30 мг для перорального введения.

Апремиласт, являющийся селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 (PDE4), действует путем увеличения внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (сAMP), что снижает экспрессию воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин-23 (IL-23). Он показан для лечения активного псориатического артрита и бляшечного псориаза. Коммерчески доступные формы апремиласта выпускаются в виде таблеток по 10, 20 и 30 мг для перорального введения.

Патент США № 6020358 раскрывает соединение апремиласт и способ его получения.

Известны различные пероральные лекарственные формы апремиласта, патент США № 7427638, патент США № 9351957, заявка на патент США № 20130164376, заявка на патент США № 20150306226 раскрывают различные пероральные лекарственные формы.

Однако пероральные лекарственные формы имеют достаточно очевидных побочных эффектов, таких как диарея, тошнота и головная боль. Помимо этих общих побочных эффектов, при пероральном приеме апремиласта наблюдаются и другие желудочно-кишечные расстройства. Как правило, пероральный прием - неоптимальный метод лечения кожных заболеваний. В частности, системное введение лекарственного средства (пероральным путем или иным способом) несет в себе риск побочных эффектов в тканях, не связанных с такими состояниями.

Чтобы преодолеть пресистемный метаболизм пероральных лекарственных средств печенью и явные побочные эффекты, местное введение часто было бы путем выбора, если бы это было возможно. Публикация РСТ № WO2016198469 раскрывает местные составы безводных эмульсий для проникновения альфа-

гидроксикислот. Публикация РСТ № WO2016198472 раскрывает местную систему доставки, состоящую из безводной эмульсии прерывистой полярной фазы в непрерывной липидной фазе, которая доставляет определенные соединения предпочтительно в кожу, а также определенные аминоганидины, растворенные в полярной фазе, в комбинации со вторым местно активным лекарственным средством.

WO 2018/138737 раскрывает местную композицию апремиласта со специфическими спиртовыми, водными носителями и вспомогательными веществами. WO 2017/216738 раскрывает 0,1 - 5% местную композицию апремиласта, не содержащую альфа-гидроксикислоты, с определенным соотношением усилителя проникновения/солубилизатора. CN105168136 раскрывает препарат апремиласта с холестерином и фосфолипидами в качестве основных ингредиентов. WO 2017/168433 раскрывает местную композицию апремиласта со специфическим соотношением лекарственного средства и носителя. CN108283620A раскрывает местную композицию ингибитора фосфодиэстеразы с DMSO и носителем.

Недостатком вышеупомянутых композиций предшествующего уровня техники и обычных традиционных местных составов является то, что их активный компонент действует в течение короткого периода времени, что требует частого повторного применения, что приводит к отрицательному влиянию на соблюдение режима лечения и качество жизни пациента. Также некоторые местные составы могут часто вызывать раздражение нормальной кожи, могут занимать много времени и неудобны в применении, также могут оставлять пятна на одежде и/или иметь неприятный запах, поэтому их нельзя использовать в течение длительного времени. Следовательно, пациентам иногда трудно поддерживать регулярное применение этих лекарственных средств. Более того, резкая отмена местного агента апремиласта может вызвать агрессивный рецидив заболевания или серьезно повлиять на общее состояние здоровья пациента.

Несмотря на наличие различных местных композиций, в данной области техники существует потребность в стабильной и высокоэффективной, удобной

композиции, которая может обеспечивать контролируемое/замедленное высвобождение лекарственного средства и является приятной и нежирной на коже по сравнению с обычными местными композициями. Также ключевым аспектом для местной композиции является проникновение или диффузия в слои кожи для большей эффективности. Однако из-за нерастворимости самого апремиласта в воде и минимальной растворимости в полярных растворителях сложно составить надлежащую местную композицию апремиласта, имеющую лучшую проникающую способность и обеспечивающую эффективную концентрацию апремиласта в месте действия в течение более длительного периода времени с достижением улучшенных терапевтических результатов. Следовательно, остается неудовлетворенной потребность в разработке подходящего состава, такого как местные кремы, мази, гели и дисперсии, которые могут обеспечить лучшее проникновение и эффективность при уменьшенной дозировке и частоте введения.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что местная композиция апремиласта со специфической комбинацией липофильных компонентов значительно усиливает проникновение в кожу, таким образом повышая эффективность доставки сайт-специфического лекарственного средства, и обеспечивает гораздо лучший подход к лечению. Местные композиции согласно настоящему изобретению могут быть использованы при псориазе и родственных кожных заболеваниях.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к местной композиции апремиласта с по меньшей мере одним липофильным вспомогательным веществом.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к местной композиции апремиласта с усиленным проникновением в кожу и приятной консистенцией.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к местной композиции апремиласта более длительного действия с контролируемым высвобождением.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к местной композиции апремиласта, подходящей для местного применения, содержащей апремиласт или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективных количествах в комбинации с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к местной композиции апремиласта со специфическим количеством по меньшей мере одной липофильной среды, по меньшей мере одного эмульгатора и регулирующего pH агента для поддержания значения pH в подходящем диапазоне для лучшей стабильности состава.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к местным композициям, таким как крем, гель, мазь, лосьон, пена, дисперсия, паста или спрей, которые обладают характерным длительным действием и обеспечивают улучшенную доставку лекарственного средства и проникновение в кожу. Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтически стабильных местных композиций, содержащих апремиласт.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к местному крему или мази апремиласта со специфическим количеством по меньшей мере одной липофильной среды, по меньшей мере одного эмульгатора и регулирующего pH агента для поддержания значения pH в подходящем диапазоне для лучшей стабильности состава и обеспечения местной композиции апремиласта более длительного действия с контролируемым высвобождением.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к местному гелю апремиласта со специфическим количеством по меньшей мере одной

липофильной среды, по меньшей мере одного эмульгатора и регулирующего pH агента для поддержания значения pH в подходящем диапазоне для лучшей стабильности состава и обеспечения местной композиции апремиласта более длительного действия с контролируемым высвобождением.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения липофильной местной композиции апремиласта.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к стабильной местной композиции апремиласта для лечения или облегчения заболеваний, таких как псориаз или псориатический артрит, дерматоз, экзема, розовые угри, акне, контактный и атопический дерматит, зуд, воспаление и другие родственные кожные состояния.

Подробное описание

Авторы настоящего изобретения последовательно работают над подходами к искоренению псориаза и возможным методологиям лечения, разрабатывая различные композиции для лучшего и эффективного лекарства. В соответствии с продолжающимися исследованиями, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что существует значительно улучшенное проникновение лекарственного средства с липофильными средами в определенных диапазонах концентраций и при определенной комбинации, что дополнительно оценивали с другими компонентами или вспомогательными веществами для получения более действующих и эффективных композиций. Местная композиция согласно настоящему изобретению является одним из успешных результатов продолжающихся исследований.

Настоящее раскрытие подробно описано в настоящем документе со ссылкой на варианты осуществления, которые составляют часть настоящего документа. Могут быть использованы другие варианты осуществления и/или могут быть внесены другие изменения без отступления от сущности или объема настоящего раскрытия. Иллюстративный вариант осуществления, описанный в подробном

описании, не предназначен для ограничения заявленного в настоящем документе объекта.

Настоящее изобретение относится к стабильному местному составу апремиласта, содержащему по меньшей мере одну липофильную среду, для местного лечения состояний кожи у людей. В комбинации с ним имеется множество вспомогательных веществ в определенном количестве и комбинациях, как для солюбилизации активного агента, так и для образования действующей в течение более длительного времени устойчивой местной композиции с лучшей проникающей способностью.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает местный крем, мазь или гелевую композицию апремиласта, содержащую по меньшей мере одно липофильное вспомогательное вещество и обладающую улучшенным проникновением в кожу, лучшим восприятием пациентом и консистенцией.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает местную композицию апремиласта со специфическим количеством по меньшей мере одной липофильной среды, по меньшей мере одного эмульгатора и регулирующего pH агента для поддержания значения pH в подходящем диапазоне, для лучшей стабильности и срока хранения состава, и для обеспечения местной композиции апремиласта более длительного действия с контролируемым высвобождением.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к стабильной местной композиции апремиласта для лечения псориаза или псориатического артрита.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение также относится к способу эффективного лечения симптомов псориаза и других родственных нарушений кожи с применением липофильной композиции апремиласта.

Кроме того, было обнаружено, что фармацевтические композиции в форме местных кремов, мазей, лосьонов, дисперсий и гелей, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, обеспечивают желаемое фармакологическое действие и меньшее количество побочных эффектов, а также лучшее соблюдение пациентом режима лечения.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения апремиласт обеспечивается в фармацевтической композиции в форме местного крема, мази, лосьона, геля или местного офтальмологического геля.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения апремиласт обеспечивается в виде местной композиции с одной или более липофильными средами или их комбинациями.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления авторы настоящего изобретения разработали местную фармацевтическую композицию апремиласта с повышенной скоростью диффузии и проникновением.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения местная композиция может содержать вспомогательные вещества, которые являются гидрофильными и/или гидрофобными по своей природе.

Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения местная композиция содержит апремиласт или его фармацевтически приемлемую соль и липофильный агент или смесь двух или более липофильных агентов в подходящем соотношении с обеспечением максимального среднего потока или диффузии лекарственного средства через слои кожи.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения местная композиция содержит апремиласт или его фармацевтически приемлемую соль и смесь первого липофильного агента и второго липофильного агента, где первый и второй липофильный агент могут быть одинаковыми или разными липофильными агентами в подходящем соотношении, с обеспечением

максимального среднего потока или диффузии лекарственного средства через слои кожи.

Если иное не указано или не требуется в контексте, проценты и «%» относятся к процентам по массе.

Местные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают апремиласт при концентрации от 1% до 10 мас.%, предпочтительно 1-5 мас./мас. %.

Местные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают апремиласт и липофильную среду в количестве 1-10 мас./мас. % и 2-50 мас./мас. %, соответственно, или при соотношении от 1:2 до 10:50.

Местные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению имеют значение pH в физиологическом диапазоне от 3 до 8 или от 4 до 7 или от 4,5 до 6,5.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соотношение лекарственного средства и липофильного агента в композиции находится в интервале от 1:100 до 100:1 или от 1:50 до 50:1, или от 1:5 до 10:50.

Согласно другому варианту осуществления липофильный агент в композиции может представлять собой единственный липофильный агент или комбинацию липофильных агентов, объединенных в такой концентрации, чтобы обеспечить максимальную диффузию лекарственного средства в кожу.

Согласно варианту осуществления соотношение апремиласта и липофильного агента составляет от около 1:2 до около 10:50. Согласно другому варианту осуществления соотношение апремиласта и липофильного агента составляет от около 1:5 до около 5:50. Согласно еще одному варианту осуществления соотношение апремиласта и липофильного агента составляет около от 1:10 до 5:30. Согласно другому варианту осуществления соотношение апремиласта и

липофильного агента составляет около 1:8, 1:10, 2:12, 3:14, 4:16 или 5:20. Согласно еще одному варианту осуществления соотношение апремиласта и липофильного агента составляет около 1:5.

Согласно варианту осуществления соотношение лекарственного средства и липофильных агентов представляет собой лекарственное средство : первый липофильный агент : второй липофильный агент, которое составляет 2:10:10 или 4:10:10, или 2:10:12, или 4:10:12. Согласно другому варианту осуществления лекарственное средство и липофильный агент присутствуют в специфическом соотношении с подходящим эмульгатором при соотношении 2:10:12 или 5:10:12. Кроме того, первый и второй липофильные агенты могут быть одинаковыми или различными липофильными агентами.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления липофильная местная композиция согласно настоящему изобретению содержит апреиласт 1-10 мас./мас. %, 1^{ый} липофильный агент 2-50 мас./мас. %, 2^{ой} липофильный агент 2-50 мас./мас. %, эмульгатор 2-30%, соэмульгатор 2-25 мас./мас. %, растворитель/носитель 2-40 мас./мас. %, консервант 0,05-5 мас./мас. %, носитель 10-80 мас./мас. % и подходящий регулирующий pH агент или буферизующий агент.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления липофильная местная композиция согласно настоящему изобретению содержит апреиласт 1-10 мас./мас. %, по меньшей мере один липофильный агент 2-50%, эмульгатор 2-30%, растворитель/носитель 2-40 мас./мас. %, консервант 0,05-5 мас./мас. %, носитель 10-80 мас./мас. % и подходящий регулирующий pH агент или буферизующий агент.

Согласно другому варианту осуществления липофильная местная композиция содержит апреиласт в количестве около 1-8 мас.% от композиции; липофильную среду в количестве 6-25 мас.% от композиции; эмульгатор в количестве 2-18 мас.% от композиции; и регулирующий pH агент в количестве 0,05-0,5 мас.% от композиции.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ эффективного лечения псориатических симптомов и других родственных кожных нарушений путем введения липофильной композиции апремиласта, содержащей апреиласт 1-10 мас./мас. %, по меньшей мере один липофильный агент 2-50%, эмульгатор 2-30%, растворитель/носитель 2-40 мас./мас. %, консервант 0,05-5 мас./мас. %, носитель 10-80 мас./мас. % и подходящий регулирующий pH агент или буферизующий агент.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения местная композиция также содержит вспомогательные вещества для обеспечения лучшего ощущения на коже, отсутствия жирности или ощущения каких-либо твердых частиц и уменьшения раздражения кожи.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения местная фармацевтическая композиция может необязательно содержать подходящий консервант или ароматизатор.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение направлено на местную композицию для лечения псориаза, содержащую терапевтически эффективное количество апремиласта, липофильную среду и фармацевтически приемлемый носитель.

«Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, необходимое для смягчения по меньшей мере одного симптома псориаза. Например, терапевтически эффективного количества достаточно для лечения (то есть облегчения или уменьшения) по меньшей мере одного из: зуда/царапин, покраснения, воспаления, растрескивания, шелушения, кровотечения и т.д. Предпочтительно терапевтически эффективное количество апремиласта составляет от 1 до 10 мас.% композиции, более предпочтительно от 1 до 5 мас./мас. %.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения местная композиция согласно настоящему изобретению содержит вспомогательные вещества, которые

помогают глубокому и эффективному проникновению апремиласта в кожу и обеспечивают легкость нанесения, растекания и очистки.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления способ получения липофильной местной композиции обычно включает добавление лекарственного средства к неводной фазе, или лекарственное средство добавляют только к масляной фазе. Также лекарственное средство можно добавлять до или после образования дисперсии или крема.

Неограничивающий перечень вспомогательных веществ, которые могут использоваться в композиции:

Предпочтительные неограничивающие примеры липофильных агентов, полезных для композиции согласно настоящему изобретению, включают триглицериды с короткой и средней цепью, такие как PG монокаприлокапрат, PG дикаприлокапрат (Labrafac PG), глицерилтрикаприлокапрат (Labrafac Lipophile WL1349), другие липофильные агенты могут включать вазелин, красный вазелин, белый вазелин, жидкий вазелин, полутвердый вазелин, легкое минеральное масло, тяжелое минеральное масло, светлое минеральное масло, спирты минерального масла, C_7 - C_{40} углеводороды с разветвленной цепью, сложные эфиры C_{10} - C_{30} спиртов и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложные эфиры C_{10} - C_{30} спиртов и C_{10} - C_{30} дикарбоновых кислот, моноглицериды C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, диглицериды C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, триглицериды C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложные моноэфиры этиленгликоля и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложные диэфиры этиленгликоля и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложные моноэфиры пропиленгликоля и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложные диэфиры пропиленгликоля и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложные моноэфиры C_{10} - C_{30} карбоновых кислот и сложные полиэфиры сахаров, растительные масла, гидрогенизированные растительные масла, оливковое масло, гидрогенизированное оливковое масло, масло ши, полипропиленгликоль, C_4 - C_{20} алкиловые простые эфиры полипропиленгликоля, ди- C_8 - C_{30} -алкиловые простые эфиры, синтетические углеводороды, их производные и их смеси.

Кроме того, предпочтительные неограничивающие примеры таких других липофильных агентов включают дистеарат этиленгликоля, цетилпальмитат, миристилмиристан, стеарилстеарат, цетилстеарат, бегенилбегенат, каприловый/каприновый триглицерид, PEG -6 каприловый/каприновый триглицерид, PEG -8 каприловый/каприновый триглицерид, их производные и их смеси.

В дополнение к указанным выше агентам предпочтительные композиции согласно настоящему изобретению могут необязательно содержать дополнительный липофильный агент в качестве смягчающего средства. Многие из вышеупомянутых агентов могут альтернативно присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению в качестве смягчающего средства в этом отношении. Для специалиста в данной области техники очевидно, какой именно из этих компонентов проявляет полезность в качестве смягчающего средства.

Кроме того, композиция может содержать фармацевтически приемлемые носители, такие как вода, глицерин, вазелин, стеариновая кислота, стеарат гликоля, диметикон, изопропилизостеарат, крахмал из тапиоки, цетиловый спирт, глицерилстеарат, алюмосиликат магния, карбомер, этиленбрасилат, триэтанолламин, динатрия EDTA, феноксиэтанол, метилпарабен, пропилпарабен, этанол, биополимеры (например, гиалуронат натрия), липосомы, носители на основе нано- и микрочастиц, и/или диоксид титана. Более предпочтительно, фармацевтически приемлемый носитель содержит диметилсульфоксид (DMSO), глицерин, пропиленгликоль, вазелин, воду и один или более фармацевтически приемлемых усилителей проникновения (усилитель абсорбции и/или ускорители).

Обычно местные композиции согласно настоящему изобретению содержат усилители проникновения в кожу, фармацевтические поверхностно-активные вещества и усилитель растворимости, компоненты масляной фазы, компоненты водной фазы, эмульгаторы, увлажнители, антиоксиданты, витамины, смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, буферы и другие ингредиенты. Также компоненты/наполнители, содержащиеся в настоящей композиции, могут иметь более одного применения.

Усилители проникновения в кожу обратимо снижают барьерное сопротивление кожи, что увеличивает количество абсорбированного апремиласта. Предпочтительно усилители проникновения в кожу включают без ограничения липофильные PG (пропиленгликоли), сульфоксиды (например DMSO), азоны (например, лаурокапрам), пирролидоны (например, 2-пирролидон), спирты и алканола (например, этанола, деканол и т.д.), олеиновую кислоту (и ее производные), гликоли (например, пропиленгликоль), диметилформамид (DMF), диметилацетамид (DMAC), жирные спирты (например, лауриловый спирт), сложные эфиры жирных кислот, жирные кислоты, простые эфиры жирных спиртов (например, ЕО-2-олеиловый простой эфир), терпены и биологические вещества (например, лецитин).

Фармацевтические поверхностно-активные вещества или усилители растворимости включают без ограничения лауриловый спирт, полиоксиэтиленовый простой эфир, моностеарат полиоксиэтиленглицерина, сложный эфир стеариновой кислоты и поликислородного углеводорода, сложный эфир сукцината витамина Е и полиэтиленгликоля, сложный эфир сорбитана, полиоксиэтиленовое касторовое масло, полиоксиэтиленовое гидрогенизированное касторовое масло, полуксамер, органические сложные эфиры (например, этиленацетат), и poly hill dinitrate 80 (т.е. Tween 80 или его смесь). Согласно предпочтительному варианту осуществления, фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества или усилители растворимости включают DMSO, поливинилпирролидоны, сложный эфир стеариновой кислоты и поликислородного углеводорода (40), простой эфир полиоксиэтилена и лаурилового спирта (23), сложный эфир сукцината витамина Е и полиэтиленгликоля, этиленацетата и полиоксиэтилена (40), гидрогенизированное касторовое масло (и его смеси, т.е. полиокси (40) стеарат). Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества или усилители растворимости включают лаурилсульфат натрия и сложные эфиры сорбитана.

Подходящая масляная фаза может включать без ограничения глицерилмоноацетат, глицерилдиацетат, глицерилтриацетат, стеариновую

кислоту, соевое масло, кукурузное масло, арахисовое масло, пальмитиновую кислоту, пальмовое масло, подсолнечное масло, оливковое масло, кокосовое масло, кунжутное масло, масло семян хлопка, рапсовое масло, олеиновую кислоту, триглицериды со средней длиной цепи, триглицерид с одним деканом, животный жир (например, ланолин), минеральные масла, парафин, пчелиный воск, вазелин, углеводороды, вазелин и их смеси.

Компоненты водной фазы включают без ограничения деионизированную воду, глицерин-желатин, производные целлюлозы (например, микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH 101)) и полиэтиленгликоль (PEG 300 - PEG 6000) и их смеси.

Эмульгаторы включают без ограничения Emulcire 61 WL 1349, Gelot 64, олеиловый спирт, олеиловый простой эфир полиоксиэтилена, PEG-40 стеарат, цетеарет-12, цетеарет-20, цетеарет-30, глицерилстеарат, PEG-100 стеарат, метилмиристат, изопропилмиристат, Arlacel 165, глицерилстеарат, PEG-100 стеарат, стеарет-2 и стеарет-20, сополиол диметикона, Полисорбат 20 (Tween 20), воск цетиловых сложных эфиров, Полисорбат 40 (Tween 40), Полисорбат 60 (Tween 60), Полисорбат 80 (Tween 80), лаурамид DEA, кокамид DEA и кокамид MEA, Фосфолипид РТС, альгинат, каррагенан, Glucate DO, метилцеллюлозу, поливиниловый спирт, Карбопол и карбомер. Предпочтительно, эмульгаторы выбраны из группы, состоящей из цетостеарилового спирта, стеариновой кислоты, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, триэтаноламина и алюмосиликата магния.

В контексте настоящего изобретения также рассматриваются любые другие эмульгаторы, известные специалистам в данной области техники как полезные при образовании местных композиций.

Увлажнители включают без ограничения глицерин, пентиленгликоль, бутиленгликоль, полиэтиленгликоль, карбоксилат пирролидона натрия, альфа-гидроксикислоты, бета-гидроксикислоты, многоатомные спирты, этоксилированные и пропоксилированные полиолы, полиолы, полисахариды,

пантенол, гексиленгликоль, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, сорбит, их производные и их смеси.

Антиоксиданты включают без ограничения водорастворимые антиоксиданты, жирорастворимые антиоксиданты, витамин С, пальмитат витамина С, пропилгаллат, витамин Е (токоферол), трет-бутиловый простой эфир-гидроксibenзоат фенхель, 2,6-ди-трет-бутил-п-крезол, ВНА, ВНТ или смеси одного или нескольких антиоксидантов.

Смазывающие вещества включают без ограничения мочевины, стеарат магния, лаурилсульфат натрия, полиэтиленгликоль и порошок силикагеля.

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

Предпочтительные композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать модификатор pH. Предпочтительно предпочтительные композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от около 0,01% до около 3 мас.% модификатора pH. Предпочтительные неограничивающие примеры нейтрализующих pH модификаторов, которые необязательно могут быть включены в эти композиции, включают неорганические гидроксиды,

неорганические оксиды, неорганические соли слабых кислот, их производные и их смеси.

Предпочтительные неограничивающие примеры неорганических гидроксидов, полезных в этом отношении, включают гидроксид аммония, гидроксид щелочного металла, гидроксиды щелочноземельных металлов, их производные и их смеси.

Предпочтительные неорганические гидроксиды, используемые в этом отношении, включают гидроксид аммония, гидроксиды одновалентных щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, гидроксиды двухвалентных щелочноземельных металлов, такие как гидроксид кальция и гидроксид магния, их производные и их смеси.

Предпочтительные неограничивающие примеры неорганических оксидов, полезных в этом отношении, включают оксид магния, оксид кальция, их производные и их смеси.

Предпочтительные, неограничивающие примеры неорганических солей слабых кислот, полезных в этом отношении, включают фосфат аммония (двухосновный), соли щелочных металлов слабых кислот, такие как ацетат натрия, борат натрия, метаборат натрия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, фосфат натрия (трехосновный), фосфат натрия (двухосновный), карбонат калия, + бикарбонат калия, цитрат калия, ацетат калия, фосфат калия (двухосновный), фосфат калия (трехосновный), соли щелочноземельных металлов слабых кислот, таких как фосфат магния и фосфат кальция, их производные и их смеси.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения местная композиция согласно настоящему изобретению имеет регулирующие pH агенты, которые способствуют регулированию значения pH композиции от около 3 до около 8 с обеспечением стабильной, не раздражающей композиции. Такие агенты включают множество фармацевтически приемлемых кислот, оснований и буферов. Подходящие кислоты могут включать одну или несколько из соляной

кислоты, фосфорной кислоты и молочной кислоты. Подходящие основания могут включать одно или несколько из диэтаноламина, триэтаноламина, триэтиламина и гидроксида натрия. Подходящие буферы могут включать фосфаты, такие как одноосновный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия, лактаты и цитраты.

Определения

Используемые в настоящем документе термины имеют следующие определения:

«Активные фармацевтические ингредиенты (API)» относятся к химическим соединениям, которые вызывают желаемый эффект, и включают агенты, которые являются терапевтически или профилактически эффективными.

«Усиление проникновения» относится к увеличению проницаемости кожи или слизистой оболочки для выбранных активных фармацевтических ингредиентов.

«Местное введение» относится к доставке местного лекарственного средства или активного фармацевтического ингредиента на кожу или слизистую оболочку, обеспечивая таким образом локальный эффект.

«Трансдермальная фармацевтическая композиция» относится к местным лекарственным средствам, которые можно использовать в различных формах применения, таких как, например, кремы, пластыри, пасты, гели и т.п., и которые высвобождают одно или несколько активных лекарств через роговой слой с заранее определенной скоростью в течение определенного периода времени для определенного места применения.

«Лечить» или «лечение» относится к уменьшению тяжести и/или частоты симптомов, устранению симптомов и/или основной причины, предотвращению возникновения симптомов и/или их первопричины, а также к улучшению или устранению повреждения.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или перечисленный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования животными и более конкретно людьми.

Термин «Липофильный агент» относится к среде, носителю, разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу, усилителю проникновения или солюбилизатору, с которым вводят активный ингредиент. Такие фармацевтические агенты могут быть липофильными или гидрофобными компонентами, такими как липиды и масла, в том числе нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения. Предпочтительно липофильный агент включает гидрофобные вспомогательные вещества, обычно используемые в составах для местного применения.

Термин «носитель» относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу, усилителю проникновения или носителю, с которым вводят активный ингредиент.

Примеры

Несмотря на то, что настоящее изобретение далее описано в связи с некоторыми предпочтительными вариантами осуществления в следующих примерах, чтобы его аспекты можно было понять и оценить более полно, настоящее изобретение не ограничивается этими конкретными вариантами осуществления. Напротив, они предназначены для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определено в приложенной формуле изобретения.

Таким образом, следующие примеры, которые включают предпочтительные варианты осуществления, служат для иллюстрации практического применения настоящего изобретения, при этом следует понимать, что подробности, показанные в качестве примера и в целях иллюстративного обсуждения предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения,

представлены только для представления того, что считается наиболее полезным и понятным описанием процедур составления, а также принципов и концептуальных аспектов настоящего изобретения. Для специалистов в данной области техники очевидно, что настоящее изобретение не ограничивается деталями следующих иллюстративных примеров, и что настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его основных признаков, и поэтому настоящие варианты осуществления и примеры следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие, ссылаясь на приложенную формулу изобретения, а не на предыдущее описание, и поэтому все изменения, которые входят в значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения предназначены для включения.

Пример 1: Местный крем апремиласта

Компонент	мас./мас. %
Апремиласт	1 – 10
Labrafac PG	2 – 50
Labrafac Liphophile WL 1349	2 – 50
Emulcire 61 WL 2659	2 – 30
Gelot 64	2 – 25
DMSO	2 – 40
Метилпарабен	0,05 – 5
пропилпарабен	0,01 – 5
Глицерин	10 – 80
10% раствор NaOH	q.s.
Триэтаноламин	q.s.
В общем	100

Краткое описание способа получения:

1. Апремиласт растворяли в подходящем носителе.

2. Липофильные агенты, такие как Labrafac PG и Labrafac Lipophile WL 1349 смешивали вместе и нагревали до около 70-75°C.
3. Консерванты добавляли к липофильной смеси со стадии 2 (масляная фаза) при перемешивании.
4. После солюбилизации консервантов, подходящие эмульгаторы добавляли при перемешивании к смеси со стадии 3, температуру масляной фазы поддерживали при 70-75°C.
5. После солюбилизации эмульгаторов, температуру смеси снижали до около 65-70°C.
6. Раствор лекарственного средства со стадии 1 затем добавляли к масляной фазе со стадии 5 при перемешивании и температуру масляной фазы поддерживали при около 65-70°C.
7. Затем подходящий носитель нагревали до около 65-70°C и добавляли по каплям к масляной фазе со стадии 6 при перемешивании. Перемешивание продолжали до образования дисперсии.
8. Значение pH крема доводили до значения pH 4,0-7,5 с применением буферизующего/регулирующего значение pH агента.

Наблюдения:

- i. Полученный крем, как обнаружено, обладает адекватной консистенцией;
- ii. Состав свободен от твердых частиц и жирности;
- iii. Значение pH состава, как обнаружено, находится в интервале 4,0-7,5;

Пример 2: местный крем апремиласта

Компонент	мас./мас. %	мг/г
Апремиласт	4	40
Labrafac PG	10	100
Labrafac Lipophile WL 1349	12	120
Emulcire 61 WL 2659	9	90
Gelot 64	3,6	36
DMSO	10	100

Метилпарабен	0,5	5
пропилпарабен	0,06	0,6
Очищенная вода	50,84	508,4
10% раствор NaOH	q.s.	q.s.
В общем	100	1000

Краткое описание способа получения-I:

1. Апремиласт растворяли в DMSO.
2. Labrafac PG и Labrafac Lipophile WL 1349 смешивали вместе и нагревали до 70-75°C.
3. Консерванты метилпарабен и пропилпарабен добавляли к липофильной смеси со стадии 2 (масляная фаза) при перемешивании.
4. После солюбилизации метил- и пропилпарабена, Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64 добавляли при перемешивании к смеси со стадии 3, температуру масляной фазы поддерживали при 70-75°C.
5. После солюбилизации Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64, температуру смеси снижали до 50-55°C.
6. Раствор лекарственного средства со стадии 1 добавляли к масляной фазе со стадии 5 при перемешивании и температуру масляной фазы поддерживали при 50-55°C.
7. Затем очищенную воду нагревали до 50-55°C и добавляли по каплям к масляной фазе со стадии 6 при перемешивании. Перемешивание продолжали до образования крема.
8. Значение pH крема со стадии 7 доводили до 6,5 с применением 10 мас./мас. % раствора NaOH.

Наблюдения:

- i. Полученный крем был нестабильным, так как API выпадал в осадок после добавления воды;
- ii. Консистенция и жирность крема были адекватными.

Вывод: был сделан вывод, что осаждение состава происходит из-за воздействия очищенной воды на API, поэтому было предложено изменить порядок добавления лекарственного средства в состав.

Краткое описание способа получения-II:

1. Апремиласт растворяли в DMSO.
2. Labrafac PG и Labrafac Lipophile WL 1349 смешивали вместе и нагревали до 70-75°C.
3. Консерванты метилпарабен и пропилпарабен добавляли к липофильной смеси со стадии 2 (масляная фаза) при перемешивании.
4. После солюбилизации метил- и пропилпарабена, Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64 добавляли при перемешивании к смеси со стадии 3, температуру масляной фазы поддерживали при 70-75°C.
5. После солюбилизации Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64 температуру смеси снижали до 50-55°C.
6. Затем очищенную воду нагревали до 50-55°C и добавляли по каплям к масляной фазе со стадии 5 при перемешивании. Перемешивание продолжали до образования крема.
7. После образования крема раствор лекарственного средства со стадии 1 добавляли по каплям к крему со стадии 6 и значение pH крема доводили до 6,5 с применением 10 мас./мас. % раствора NaOH.

Наблюдения:

- i. Полученный крем был нестабильным, так как API осаждался после добавления лекарственного средства;
- ii. Консистенция и жирность крема были адекватными; и
- iii. Твердые частицы наблюдались из-за осаждения API.

Вывод: был сделан вывод, что осаждение продолжается из-за присутствия очищенной воды, поэтому было предложено заменить воду в составе другими подходящими водными/неводными растворителями.

Пример 3: Местный крем апремиласта

Компонент	мас./мас. %	мг/г
Апремиласт	4	40
Labrafac PG	10	100
Labrafac Liphophile WL 1349	12	120
Emulcire 61 WL 2659	9	90
Gelot 64	3,6	36
DMSO	10	100
Метилпарабен	0,5	5
пропилпарабен	0,06	0,6
Глицерин	50,84	508,4
10% раствор NaOH	q.s.	q.s.
В общем	100	1000

Краткое описание способа получения-I:

1. Апремиласт растворяли в DMSO.
2. Labrafac PG и Labrafac Liphophile WL 1349 смешивали вместе и нагревали до 70-75°C.
3. Консерванты метилпарабен и пропилпарабен добавляли к липофильной смеси со стадии 2 (масляная фаза) при перемешивании.
4. После солюбилизации метил- и пропилпарабена, Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64 добавляли при перемешивании к смеси со стадии 3, температуру масляной фазы поддерживали при 70-75°C.
5. После солюбилизации Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64, температуру смеси снижали до 50-55°C.
6. Затем глицерин нагревали до 50-55°C и добавляли по каплям к масляной фазе со стадии 5 при перемешивании. Перемешивание продолжали до образования крема.
7. После образования крема раствор лекарственного средства со стадии 1 добавляли к крему со стадии при перемешивании.

8. Значение pH крема со стадии 7 довели до 6,5 с применением 10 мас./мас. % раствора NaOH.

Наблюдения:

- i. Полученный крем, как обнаружено, обладает адекватной консистенцией, жирностью и вязкостью.
- ii. Твердые частицы не наблюдались; и
- iii. Разделение фаз при хранении не наблюдалось.

Вывод: Сделан вывод, что разделение фаз связано с изменением скорости вращения и процесса добавления раствора API.

Краткое описание способа получения-II:

- 1. Апремиласт растворяли в DMSO.
- 2. Labrafac PG и Labrafac Lipophile WL 1349 смешивали вместе и нагревали до 70-75°C.
- 3. Консерванты метилпарабен и пропилпарабен добавляли к липофильной смеси со стадии 2 (масляная фаза) при перемешивании.
- 4. После солюбилизации метил- и пропилпарабена, Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64 добавляли при перемешивании к смеси со стадии 3, температуру масляной фазы поддерживали при 70-75°C.
- 5. После солюбилизации Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64, температуру смеси снижали до 65-70°C.
- 6. Раствор лекарственного средства со стадии 1 затем добавляли к масляной фазе со стадии 5 при перемешивании и температуру масляной фазы поддерживали при 65-70°C.
- 7. Затем глицерин нагревали до 65-70°C и добавляли по каплям к масляной фазе со стадии 6 при перемешивании. Перемешивание продолжали до образования крема.
- 8. Значение pH полученного крема со стадии 7 довели до 6,5 с применением 10 мас./мас. % раствора NaOH.

Наблюдения:

- i. Полученный крем, как обнаружено, обладает адекватной консистенцией, свободен от твердых частиц и жирности;
- ii. Было обнаружено, что крем имеет хорошую гладкость и внешний вид, однако при корректировке значения pH с помощью 10% раствора NaOH внешний вид и гладкость снизились до некоторой степени (незначительно) без изменений консистенции, жирности и вязкости.

Вывод: Был сделан вывод, что ухудшение внешнего вида и снижение гладкости связано с изменением содержания воды в 10 мас./мас. % растворе NaOH, поэтому было предложено использовать органический раствор, такой как триэтаноламин, триэтиламин и т.д.

Пример 4: местный крем апремиласта

Компонент	мас./мас. %	мг/г
Апремиласт	4	40
Labrafac PG	10	100
Labrafac Liphophile WL 1349	12	120
Emulcire 61 WL 2659	9	90
Gelot 64	3,6	36
DMSO	10	100
Метилпарабен	0,5	5
пропилпарабен	0,06	0,6
Глицерин	50,84	508,4
Триэтаноламин	q.s.	q.s.
В общем	100	1000

Краткое описание способа получения:

1. Апремиласт растворяли в DMSO.

2. Labrafac PG и Labrafac Lipophile WL 1349 смешивали вместе и нагревали до 70-75°C.
3. Консерванты метилпарабен и пропилпарабен добавляли к липофильной смеси со стадии 2 (масляная фаза) при перемешивании.
4. После солюбилизации метил- и пропилпарабена, Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64 добавляли при перемешивании к смеси со стадии 3, температуру масляной фазы поддерживали при 70-75°C.
5. После солюбилизации Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64, температуру смеси снижали до 65-70°C.
6. Раствор лекарственного средства со стадии 1 затем добавляли к масляной фазе со стадии 5 при перемешивании и температуру масляной фазы поддерживали при 65-70°C.
7. Затем глицерин нагревали до 65-70°C и добавляли по каплям к масляной фазе со стадии 6 при перемешивании. Перемешивание продолжали до образования крема.
8. Значение pH полученного крема со стадии 7 доводили до 6,5 с применением триэтаноламина.

Наблюдения:

Полученный крем, как обнаружено, был гладким на вид, имел адекватную консистенцию, без твердых частиц и жирности.

Вывод: Использование органического раствора не оказывает большого влияния на скорость диффузии, поэтому использование 10 мас./мас. % раствора NaOH или органического раствора, такого как триэтаноламин, триэтиламин и т.д., для регулирования pH, не имеют существенной разницы в эффективности состава.

Пример 5: местный крем апремиласта

Компонент	мас./мас. %	мг/г
Апремиласт	2	20

Labrafac PG	10	100
Labrafac Lipophile WL 1349	12	120
Emulcire 61 WL 2659	9	90
Gelot 64	3,6	36
DMSO	10	100
Метилпарабен	0,5	5
пропилпарабен	0,06	0,6
Глицерин	52,84	528,4
10% раствор NaOH	q.s.	q.s.
В общем	100	1000

Краткое описание способа получения:

1. Апремиласт растворяли в DMSO.
2. Labrafac PG и Labrafac Lipophile WL 1349 смешивали вместе и нагревали до 70-75°C.
3. Консерванты метилпарабен и пропилпарабен добавляли к липофильной смеси со стадии 2 (масляная фаза) при перемешивании.
4. После солюбилизации метил- и пропилпарабена, Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64 добавляли при перемешивании к смеси со стадии 3, температуру масляной фазы поддерживали при 70-75°C.
5. После солюбилизации Emulcire 61 WL 2659 и Gelot 64, температуру смеси снижали до 65-70°C.
6. Раствор лекарственного средства со стадии 1 затем добавляли к масляной фазе со стадии 5 при перемешивании и температуру масляной фазы поддерживали при 65-70°C.
7. Затем глицерин нагревали до 65-70°C и добавляли по каплям к масляной фазе со стадии 6 при перемешивании. Перемешивание продолжали до образования крема.
8. Значение pH полученного крема со стадии 7 доводили до 6,5 с применением 10% раствора NaOH. (также подобные образцы с pH 3,9 и 6,9 получали для сравнительного исследования)

Наблюдения:

Полученный крем, как обнаружено, обладает адекватной консистенцией, свободен от твердых частиц и жирности.

Пример 6: местная композиция апремиласта

Компонент	мас./мас. %	мг/г
Апремиласт	6	60
Labrafac PG	10	100
Labrafac Liphophile WL 1349	12	120
Emulcire 61 WL 2659	9	90
Gelot 64	3,6	36
DMSO	10	100
Метилпарабен	0,5	5
пропилпарабен	0,06	0,6
Глицерин	48,84	488,4
10% раствор NaOH	q.s.	q.s.
В общем	100	1000

Композиция приготовлена таким же способом, как в Примере 5.

Пример 7: местная композиция апремиласта

Компонент	мас./мас. %	мг/г
Апремиласт	8	80
Labrafac PG	10	100
Labrafac Liphophile WL 1349	12	120
Emulcire 61 WL 2659	9	90
Gelot 64	3,6	36
DMSO	10	100

Метилпарабен	0,5	5
пропилпарабен	0,06	0,6
Глицерин	46,84	468,4
10% раствор NaOH	q.s.	q.s.
В общем	100	1000

Композиция приготовлена таким же способом, как в Примере 5.

Пример 8: Сравнительное исследование диффузии

Для оценки эффективности липофильной композиции согласно настоящему изобретению авторы провели исследование диффузии, в котором было проведено сравнение заявленной липофильной композиции, приготовленной в примерах 3, 4 и 5, с известными из уровня техники водными местными композициями апремиласта, полученными в соответствии с процедурами, описанными в WO2017168433 (далее 433'). Также было проанализировано влияние pH на данные диффузии, как показано в Таблице 1 ниже:

Таблица-1: Исследование диффузии различных составов:

Лекарственная форма	<u>Местный гель(водный)</u>		<u>Местный крем (липофильная)</u>			
			Пример 3	Пример 5	Пример 5	Пример 4
Пример	433'	433'	(pH 3,7)	(pH 3,9)	(pH 6,9)	(pH 6,8)
Концентрация	2 мас./мас. %	4 мас./мас. %	4 мас./мас. %	2 мас./мас. %	2 мас./мас. %	4 мас./мас. %
№ образцов	2	2	3	2	2	2
Средний поток (мкг/кв.см/ч)	0,98	1,45	11,69	17,59	12,44	8,38
Среднее	176,5	196,5	1550	1407,5	1192,35	1497,25

кумулятивное DR в мкг (через 48 часов)						
Средний % DR (через 48 часов)	2,94	1,59	12,92	23,41	19,27	12,22

(Аббревиатура сред. = среднее, % = процент, DR = высвобождение лекарственного средства)

В результате вышеуказанного исследования был сделан вывод, что липофильная композиция согласно настоящему применению имеет очень высокий средний поток (скорость диффузии) и высвобождение лекарственного средства, таким образом, она намного превосходит и намного более эффективна в отношении проникновения в кожу по сравнению с предшествующими местными композициями апремиласта. Дальнейшее исследование pH показало, что композиция стабильна и эффективна в широком диапазоне pH от 3 до 8. Таким образом, предложенный состав оказался стабильным, не содержал твердых частиц и жирности, соответствовал требованиям на протяжении всего срока годности и имел очень высокую скорость диффузии и, таким образом, улучшенный профиль высвобождения лекарственного средства

Пример 9: местная композиция апремиласта

Компонент	мас./мас. %	мг/г
Апремиласт	5	50
Labrafac PG	20	200
Labrafac Liphophile WL 1349	18	180
Emulcire 61 WL 2659	15	150
Gelot 64	8,6	86
DMSO	10	100
Метилпарабен	0,5	5
пропилпарабен	0,06	0,6
Глицерин	22,84	228,4
10% раствор NaOH	q.s.	q.s.

В общем	100	1000
----------------	------------	-------------

Композиция приготовлена таким же способом, как в Примере 5.

Пример 10: местная композиция апремиласта

Компонент	мас./мас. %	мг/г
Апремиласт	1	10
Labrafac PG	25	250
Labrafac Liphophile WL 1349	8	80
Emulcire 61 WL 2659	12	120
Gelot 64	5,6	56
DMSO	15	150
Метилпарабен	0,5	5
пропилпарабен	0,06	0,6
Глицерин	32,84	328,4
10% раствор NaOH	q.s.	q.s.
В общем	100	1000

Композиция приготовлена таким же способом, как в Примере 5.

Формула изобретения

1. Липофильная местная композиция апремиласта, содержащая апреиласт или его фармацевтически приемлемую соль с по меньшей мере одним липофильным агентом и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.
2. Липофильная местная композиция по п. 1, где липофильный агент выбран из группы, состоящей из триглицеридов с короткой и средней цепью.
3. Липофильная местная композиция по п. 1, где липофильный агент выбран из группы, состоящей из PG монокаприлокапрата, PG дикаприлокапрата (Labrafac PG), глицерилтрикаприлокапрата (Labrafac Lipophile WL1349), вазелина, красного вазелина, белого вазелина, жидкого вазелина, полутвердого вазелина, легкого минерального масла, тяжелого минерального масла, светлого минерального масла, спиртов минерального масла, C_7 - C_{40} углеводородов с разветвленной цепью, сложных эфиров C_{10} - C_{30} спиртов и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложных эфиров C_{10} - C_{30} спиртов и C_{10} - C_{30} дикарбоновых кислот, моноглицеридов C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, диглицеридов C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, триглицеридов C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложных моноэфиров этиленгликоля и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложных диэфиров этиленгликоля и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложных моноэфиров пропиленгликоля и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложных диэфиров пропиленгликоля и C_{10} - C_{30} карбоновых кислот, сложных моноэфиров C_{10} - C_{30} карбоновых кислот и сложных полиэфиров сахаров, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, оливкового масла, гидрогенизированного оливкового масла, масла ши, полипропиленгликолей, C_4 - C_{20} алкиловых простых эфиров полипропиленгликоля, ди- C_8 - C_{30} -алкиловых простых эфиров, синтетических углеводородов, каламина, их производных и их смесей.
4. Липофильная местная композиция по п. 1, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из носителей, усилителей проникновения в кожу, фармацевтических поверхностно-

активных веществ, усилителей растворимости, компонентов масляной фазы, компонентов водной фазы, эмульгаторов, увлажнителей, антиоксидантов, витаминов, смазывающих веществ, консервантов, стабилизаторов. буферов.

5. Липофильная местная композиция по п. 4, где носители выбраны из группы, состоящей из диметилсульфоксида (DMSO), воды, глицерина, вазелина, стеариновой кислоты, стеарата гликоля, диметикона, изопропилизостеарата, крахмала из тапиоки, цетилового спирта, глицерилстеарата, алюмосиликата магния, карбомера, этиленбрасилата, триэтаноламина, динатрия EDTA, феноксиэтанола, метилпарабена, пропилпарабена, этанола, биополимеров (например, гиалуроната натрия), липосом, глицерина, пропиленгликоля, вазелина, воды и одного или более фармацевтически приемлемых усилителей проникновения.

6. Липофильная местная композиция по п. 4, где усилитель проникновения в кожу выбран из группы, состоящей из липофильных пропиленгликолей, диметилсульфоксида (DMSO), азонов, пирролидонов, спиртов, алканолов, олеиновых кислот, диметилформамида (DMF), диметилацетамида (DMAC), жирных спиртов, сложных эфиров жирных кислот, жирных кислот, простых эфиров жирных спиртов, терпенов и биологических веществ.

7. Липофильная местная композиция по п. 4, где фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества или усилители растворимости выбраны из группы, состоящей из лаурилового спирта, полиоксиэтиленового простого эфира, моностеарата полиоксиэтиленглицерина, сложного эфира стеариновой кислоты и поликислородного углеводорода, сукцината витамина E, сложного эфира полиэтиленгликоля, сложных эфиров сорбитана, полиоксиэтиленового касторового масла, полиоксиэтиленового гидрогенизированного касторового масла, полксамера, органических сложных эфиров, poly hill dinitrate 80 или их смесей, DMSO, поливинилпирролидонов, лиокси (40) стеарата).

8. Липофильная местная композиция по п. 1, где эмульгатор выбран из группы, состоящей из моноглицеридов, диглицеридов, триглицеридов, цетилового спирта, Emulcire 61 WL 1349, Gelot 64, олеилового спирта, олеилового простого эфира полиоксиэтилена, PEG-40 стеарата, цетеарет-12, цетеарет-20, цетеарет-30, глицерилстеарата, PEG-100 стеарата, метилмиристата, изопропилмиристата, Arlacel 165, глицерилстеарата, PEG-100 стеарата, стеарет-2 и стеарет-20, сополиола диметикона, Полисорбата 20 (Tween 20), воска цетиловых сложных эфиров, Полисорбата 40 (Tween 40), Полисорбата 60 (Tween 60), Полисорбата 80 (Tween 80), лаурамида DEA, кокамида DEA и кокамида MEA, фосфолипида PTC, альгината, каррагенана, Glucate DO, метилцеллюлозы, поливинилового спирта, карбопола и карбомера, цетостеарилового спирта, стеариновой кислоты, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, триэтаноламина, алюмосиликата магния или их комбинации

9. Липофильная местная композиция по п. 4, где значение pH композиции поддерживается посредством добавления заранее определенного количества модифицирующего pH агента в ходе стадии получения композиции, где регулирующий pH агент выбран из подходящих водных или неводных регулирующих pH агентов.

10. Липофильная местная композиция по п. 1, где соотношение апремиласта и липофильного агента в композиции составляет от 1:100 до 100:1, предпочтительно от 1:5 до 10:50.

11. Липофильная местная композиция по п. 1, где концентрация апремиласта в композиции находится в интервале 1-10 мас./мас. % и концентрация липофильного агента находится в интервале 2-50 мас./мас. %.

12. Липофильная местная композиция апремиласта, где композиция содержит апреиласт и по меньшей мере один липофильный агент, где композиция получена способом, включающим:

i. растворение апреиласта в подходящем носителе;

- ii. нагревание по меньшей мере одного липофильного агента и смеси липофильных агентов до 70-75°C;
- iii. добавление консерванта или смеси консервантов к липофильной смеси со стадии ii) (масляная фаза) при перемешивании;
- iv. после солюбилизации консервантов, добавление подходящих эмульгаторов при перемешивании к смеси со стадии 3 при поддержании температуры масляной фазы при 70-75°C;
- v. после солюбилизации эмульгаторов, снижение температуры смеси до 65-70°C;
- vi. затем добавление раствора лекарственного средства со стадии i) к масляной фазе со стадии v) при перемешивании и поддержание температуры масляной фазы при 65-70°C;
- vii. затем нагревание подходящего носителя до 65-70°C и добавление по каплям к масляной фазе со стадии vi) при перемешивании, которое продолжали до образования дисперсии;
- viii. доведение значения pH дисперсии до значения pH около 3-8 с применением буферизующего/регулирующего значение pH агента; и

где стадию vi) добавления лекарственного средства можно проводить до или после образования дисперсии.

13. Липофильная местная композиция по п. 1, где апремиласт присутствует в композиции со смесью двух или более липофильных агентов.

14. Способ эффективного лечения псориазных симптомов и других родственных кожных нарушений путем введения липофильной композиции

апремиласта, содержащей апремиласт 1-10 мас./мас. %, по меньшей мере один липофильный агент 2-50%, эмульгатор 2-30%, растворитель/носитель 2-40 мас./мас. %, консервант 0,05-5 мас./мас. %, носитель 10-80 мас./мас. % и подходящий регулирующий pH агент или буферизующий агент.

15. Применение липофильной композиции апремиласта для лечения псориаза или других родственных нарушений кожи.