

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039942**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.30

(21) Номер заявки
201992806

(22) Дата подачи заявки
2018.06.04

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(54) ИНГИБИРОВАНИЕ РОСТА КРИСТАЛЛА РОФЛУМИЛАСТА

(31) 15/616,409; 15/676,356; 15/676,373

(32) 2017.06.07; 2017.08.14; 2017.08.14

(33) US

(43) 2020.05.31

(86) PCT/US2018/035854

(87) WO 2018/226584 2018.12.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АРКЬЮТИС БАЙОТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Осборн Дэвид У. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2014055801
WO-A1-2013081565

(57) Было показано, что кристаллы рофлумиласта увеличиваются в размере во время хранения. Размер кристаллов рофлумиласта может влиять на биодоступность и эффективность фармацевтической композиции. Рост кристаллов рофлумиласта может быть ингибирован во время хранения включением гексиленгликоля в композицию. Полученная композиция имеет улучшенную биодоступность и эффективность и может применяться для ингибирования фосфодиэстеразы 4 у пациента, нуждающегося в таком лечении.

B1

039942

039942

B1

Область техники

Изобретение относится к ингибированию роста кристалла или увеличению размера частиц при хранении рофлумиласта, который суспендирован или осажден из фармацевтического продукта. Более конкретно, изобретение относится к фармацевтически приемлемой эмульсии, суспензии, гелю или раствору, составленному для ингибирования изменения распределения частиц по размерам у суспендированных или осажденных частиц рофлумиласта с течением времени.

Уровень техники

Рофлумиласт, как известно, подходит в качестве бронхимального терапевтического агента, а также для лечения воспалительных расстройств. Композиции, содержащие рофлумиласт, применяют в медицине и ветеринарии и предлагаются для лечения и профилактики заболеваний, включающих, но не ограниченных ими: воспалительные и вызванные аллергеном расстройства дыхательных путей (например, бронхит, астма, ХОБЛ); дерматозы (например, пролиферативные, воспалительные и вызванные аллергеном расстройства кожи) и генерализованные воспаления в желудочно-кишечной области (болезнь Крона и язвенный колит).

Рофлумиласт и его синтез описаны в 5,712,298 ("патент '298"), включенном сюда в качестве ссылки. Давно признано, что фармацевтические соединения, обладающие свойствами ингибирования фосфодиэстеразы (ФДЭ), такие как рофлумиласт, применяют для лечения псориаза и атопического дерматита (патент '298, столбец 11 строки 52-61) и других хронических воспалительных и вызванных аллергеном дерматозов. Для лечения таких дерматозов описаны эмульсии, суспензии, гели или растворы рофлумиласта для местного применения (патент '298, столбец 12, строки 37-64). Хотя пероральные таблетки рофлумиласта выведены на рынок, низкая растворимость в воде соединения описана как только 0,53 мг/л при 21°C в WO95/01338 (соответствующем патенту '298 и включенном сюда в качестве ссылки полностью). Такая низкая растворимость в воде представляет проблему для разработки парентеральных препаратов и местных эмульсий, суспензий, гелей или растворов, содержащих воду. В US 9,205,044 (включенном сюда в качестве ссылки) плохая растворимость рофлумиласта в воде преодолена применением алкоксилированного жира, специфически полиоксиэтилированной 12-гидроксистеариновой кислоты, в качестве сорастворителя для парентерального введения. В EP 1511516B1 (соответствующем опубликованной заявке на патент США с серийным № 14/075,035, включенной сюда в качестве ссылки) низкая растворимость рофлумиласта в воде преодолена в составах местной эмульсии (крема) составлением с полиэтиленгликолем 400 (ПЭГ 400) в концентрациях более 62% (мас/мас.) при сохранении массового процента воды ниже 10%.

Было обнаружено, что нанесение эффективных фармакологических агентов, таких как рофлумиласт, для лечения заболеваний кожи обеспечивает превосходную доставку, низкое системное воздействие и большую простоту применения для пациентов. Молекулярная структура соединения в конечном итоге диктует способность лекарственного средства проходить через эпителий ткани, на которую нанесен продукт. Для местного нанесения на кожу выбор компонентов состава диктует максимальное проникновение в кожу, которого может достигнуть составляющий. Кремы, лосьоны, мази и пены являются лишь некоторыми из наиболее известных форм местных продуктов, которые содержат активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) для нанесения на кожу. Для обеспечения последовательной доставки АФИ в или через кожу он должен оставаться либо: 1) растворенным в течение срока годности местного продукта, либо 2) суспендированным в виде частиц, имеющих неизменную кристаллическую структуру и неизменное распределение частиц по размерам в течение срока годности местного продукта.

Способность растворенного активного ингредиента проникать через барьер кожи определена его молекулярной структурой. Хорошо известная связь между молекулярной структурой и проникновением в кожу заключается в том, что повышение молекулярной массы снижает скорость, с которой активное вещество проникает через кожу (JD Bos, MM Meinardi, Exp Dermatol. 2000 Jun;9(3): 165-9). Другая хорошо известная связь заключается в том, что повышение коэффициента разделения октанол/вода гидрофильного активного вещества изначально повышает скорость, с которой активное вещество проникает через кожу, но затем снижает проникновение через кожу, как только активное вещество становится слишком липофильным, чтобы отделиться от рогового слоя в нижние слои эпидермиса (D.W. Osborne and W.J. Lambert, Prodrugs for Dermal Delivery, K.B. Sloane ed., Marcel Dekker, New York 163-178 (1992)). Оптимальный коэффициент разделения октанол/вода обычно имеет значения log P 2-3. Скорость, с которой активный ингредиент проникает в живой эпидермис, может быть далее модифицирована на основе композиции местного продукта. Конечный pH состава может быть критичным, так как растворенные ионизированные ингредиенты обычно не проникают в кожу так же эффективно, как и активные ингредиенты, которые не несут заряд (N. Li, X. Wu, W. Jia, M.C. Zhang, F. Tan, and J Zhang. Drug Dev Indust Pharm 38(8)985-994). Функциональные ингредиенты, такие как улучшители проникновения в кожу (D.W. Osborne and J.J. Henke, Pharmaceutical Technology 21(11)58-66(1997)), могут быть добавлены в местный продукт для повышения проникновения в кожу. Для растворенного активного вещества в местном продукте, чем ближе концентрация лекарственного средства к количеству активного вещества, необходимого для насыщения лекарственного продукта, тем больше термодинамическая движущая сила активного вещества для проникновения через кожу, т.е. больше поток активного вещества через кожу. Научная ли-

температура направляет составителей в том, как повысить проникновение через полярный путь, неполярный путь и межклеточный жировой путь или трансfolликулярное проникновение.

Хотя эти теории и механизмы иногда противоречат друг другу, общепринято, что наиболее постоянное проникновение в кожу лекарственного средства из местного продукта возникает, когда активный ингредиент растворен в составе. По этой причине составители обычно избегают разработок местного продукта, который будет иметь частицы или кристаллы активного ингредиента, выпадающие в осадок во время хранения в соответствии с инструкцией по хранению. Осаждение активного ингредиента может происходить по разным причинам. Порошковые активные ингредиенты при составлении с порошковыми фармацевтическими эксципиентами имеют тенденцию образовывать перенасыщенные растворы. Во время производства весь активный ингредиент будет в растворе. Через дни, недели или месяцы этот метастабильный местный продукт уравнивается и образуются частицы активного ингредиента. Если местный продукт содержит летучий растворитель, такой как этанол, то выпаривание растворителя при хранении вызовет осаждение активного ингредиента. Менее растворимый полиморф (Pudipeddi and Serajuddin, *J. Pharm. Sci.*, 94(5) 929-939 (2005)) может зарождаться в местном продукте и образовывать частицы активного ингредиента, которые не будут повторно растворяться. Другие продукты могут быть составлены слишком близко к пределу насыщения активного ингредиента с тем результатом, что незначительные сдвиги температур хранения могут вызвать выпадение в осадок. Необходимо отметить, что значительные сдвиги температуры, которые могут возникнуть во время хранения, ожидаемо вызовут обратимое осаждение активного ингредиента. Независимо от причины необратимое осаждение активного ингредиента во время хранения местного продукта может оказать значительное влияние на биодоступность и эффективность местного продукта, так как только растворенные активные ингредиенты могут проникать в целый роговой слой, внешний слой эпителия кожи.

Для суспендированного активного ингредиента, свойства, в дополнение к молекулярной структуре, влияют на проникновение в кожу. Отношение растворенного к суспендированному активному ингредиенту может оказывать значительное влияние на количество активного ингредиента, доставленного после местного нанесения. Было показано, что оптимальная доставка лекарственного средства может быть достигнута для конкретных лекарственных средств и конкретных заболеваний применением местной композиции, которая включает растворенный активный ингредиент, который обладает способностью проникать в роговой слой эпидермиса и становится доступным системно, вместе с активным ингредиентом в состоянии микрочастиц, которые не легко проникают через роговой слой эпидермиса (US 5,863,560, включен сюда в качестве ссылки). Другим свойством суспендированного активного ингредиента, которое влияет на его доставку, является распределение суспендированных частиц по размеру. Было показано, что частица 6 микрон достигает волосяного фолликула и проникает на глубину 500 микрометров в длинные волосы. Для суспендированной частицы размером от 0,75 до 1,5 мкм частица проникает в стержень длинного волоса на глубину 800 мкм (A Patzelt, F Knorr, U Blume-Peytavi, W Sterry, J Lademann, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 5(2)2008 pages e173-e181). Таким образом, для суспендированных активных ингредиентов проникновение в кожу зависит от следующих свойств: 1) молекулярная структура растворенного активного ингредиента, 2) порошковая/кристаллическая структура суспендированного активного ингредиента, 3) размер частицы суспендированного активного ингредиента и 4) распределение частиц по размерам суспендированного активного ингредиента. Способность композиции местного продукта модифицировать проникновение в кожу одинакова для суспендированных активных ингредиентов и растворенных активных ингредиентов. Поскольку проникновение в кожу зависит от дополнительных свойств суспендированных активных ингредиентов, постоянную доставку из местных продуктов, содержащих суспендированные активные вещества, сложнее поддерживать, чем для местных продуктов, содержащих только растворенные активные ингредиенты.

Последовательная доставка суспендированного активного ингредиента из местного продукта обеспечивается путем составления в продукт, в котором суспендированные частицы существенно не меняются в размере или количестве в течение срока годности продукта. Временное изменение соотношения растворенного активного ингредиента и порошкового активного ингредиента может резко изменить проникновение в кожу активного ингредиента. Те же самые механизмы, как и описанные выше (перенасыщение, изменения температуры, испарение, полиморфное превращение), которые могут вызывать осаждение растворенных активных ингредиентов, могут изменять отношение растворенного к порошковому для суспендированных активных ингредиентов. Временное изменение размера частиц или распределения частиц по размеру диспергированного активного ингредиента может также резко изменить проникновение в кожу активного ингредиента. Иногда это изменение в размере частиц или распределении частиц по размерам можно объяснить Оствальдовским созреванием частиц. Оствальдовское созревание происходит, когда мелкие частицы в местном продукте растворяются и повторно осаждаются на более крупные частицы, суспендированные в том же контейнере для местного продукта. Со временем это явление сдвигает распределение частиц по размерам в сторону более крупных частиц за счет более мелких частиц. Оствальдовское созревание и осаждение менее растворимого полиморфа являются двумя основными проблемами при разработке местных продуктов, содержащих суспендированные активные вещества.

Существует необходимость в нераздражающей и несенсибилизирующей добавке, которую можно

безопасно добавлять в местный продукт рофлумиласта для предотвращения изменения размера суспендированных частиц активного ингредиента. Такая добавка была бы полезна в любой композиции рофлумиласта, которая может быть подвержена росту кристаллов или увеличению размера частиц во время хранения. Рост кристаллов и изменение размера частиц также могут влиять на введение и/или биодоступность фармацевтических составов рофлумиласта, отличных от местных составов, таких как парентеральные и легочные составы.

Сущность изобретения

В соответствии с данным изобретением было обнаружено, что гексиленгликоль ингибирует кристаллический рост суспендированных или осажденных частиц рофлумиласта в составах, содержащих фармацевтически приемлемые растворители, включая воду. Ингибирование кристаллического роста суспендированных или осажденных частиц рофлумиласта особенно важно в местно наносимых составах из-за проницаемости кожи.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан образец 19-2 кристаллов "сухого" рофлумиласта из Ferrer-Interquim S.A. Batch A14367P, лекарственного вещества, применяемого во всех примерах в этом описании. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,01-0,02 мм.

На фиг. 2 показан образец 20-3 кристаллов рофлумиласта, суспендированных в эквимольном растворе гексиленгликоля:воды после хранения в течение шести недель при комнатной температуре, с увеличением 10×. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,01-0,02 мм.

На фиг. 3 показан образец 20-3 кристаллов рофлумиласта, суспендированных в эквимольном растворе моноэтилового эфира диэтиленгликоля:воды после хранения в течение шести недель при комнатной температуре. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,04-0,20 мм и ширину 0,01-0,02 мм.

На фиг. 4 показан образец 20-3 кристаллов рофлумиласта, суспендированных в эквимольном растворе гексиленгликоля:воды после хранения в течение шести недель при комнатной температуре, с увеличением 4×. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,01-0,02 мм.

На фиг. 5 показан образец 21-2 кристаллов рофлумиласта, суспендированных в эквимольном растворе этанола:воды после хранения в течение шести недель при комнатной температуре. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,05 мм - 0,25 мм и ширину 0,02 мм.

На фиг. 6 показан образец 21-3 кристаллов рофлумиласта, суспендированных в эквимольном растворе ПЭГ 400:воды после хранения в течение шести недель при комнатной температуре. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,05-0,07 мм и ширину 0,02 мм.

На фиг. 7 показан образец 21-4 кристаллов рофлумиласта, суспендированных в эквимольном растворе ДМСО:воды после хранения в течение шести недель при комнатной температуре. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,10-0,67 мм и ширину 0,02-0,10 мм.

На фиг. 8 показан образец 21-5 кристаллов рофлумиласта, суспендированных в эквимольном растворе пропиленгликоля:воды после хранения в течение шести недель при комнатной температуре. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,20-1,60 мм и ширину 0,02 мм.

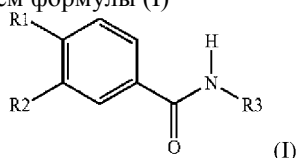
На фиг. 9 показан образец 20-1 кристаллов рофлумиласта, суспендированных в эквимольном растворе NMP:воды после хранения в течение шести недель при комнатной температуре. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,10-1,55 мм и ширину 0,02-0,13 мм.

На фиг. 10 показан образец 21-1 кристаллов рофлумиласта, суспендированных в эквимольном растворе HG:NMP:воды (молярная доля воды=1,2) после хранения в течение шести недель при комнатной температуре. Кристаллы рофлумиласта имеют длину 0,02-0,04 мм и ширину 0,02 мм.

На фиг. 11A и 11B показаны частицы рофлумиласта, осажденные в кремовой композиции после одного цикла замораживания-оттаивания. На фиг. 11a показан образец 36-1 частиц рофлумиласта, осажденных в кремовой композиции с моноэтиловым эфиром диэтиленгликоля (ЭЭДЭГ) и без гексиленгликоля. Были измерены три наибольших частиц рофлумиласта (0,07 мм × 0,09 мм; 0,06 мм × 0,06 мм; и 0,10 мм × 0,05 мм) и найдена средняя площадь поверхности 5000 квадратных микронов. На фиг. 11b показан образец 36-2 частиц рофлумиласта, осажденных в кремовой композиции с моноэтиловым эфиром диэтиленгликоля (ЭЭДЭГ) и с гексиленгликолем. Были измерены три наибольшие частицы рофлумиласта (0,05 мм × 0,03 мм; 0,05 мм × 0,03 мм и 0,05 мм × 0,03 мм) и найдена средняя площадь поверхности 1500 квадратных микронов.

Подробное описание изобретения

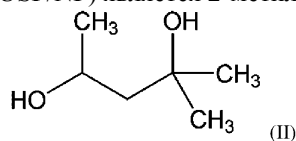
Рофлумиласт является соединением формулы (I)



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

Это соединение имеет химическое наименование N-(3,5-дихлорпирид-4-ил)-3-циклопропил-метокси-4-диформетоксibenзамид-е (МНН: рофлумиласт).

Гексиленгликолем (PharmaGrade, USP/NF) является 2-метил-2,4-пентандиол формулы (II)



Данное изобретение относится к добавлению гексиленгликоля к содержащей рофлумиласт фармацевтической композиции, которая содержит фармацевтически приемлемый растворитель, включая воду, для ингибирования роста кристаллов рофлумиласта в композиции. Для местных продуктов, содержащих суспендированные частицы или кристаллы рофлумиласта, добавление гексиленгликоля к композиции, содержащей рофлумиласт, позволит ингибировать (т.е. предотвращать или по существу снижать по сравнению с композицией, которая не содержит гексиленгликоль) изменения распределения частиц по размерам *changes in particle size distribution* в течение срока годности продукта и обеспечит устойчивую биодоступность. Для местных продуктов, содержащих полностью растворенный рофлумиласт, гексиленгликоль ингибирует рост осажденных частиц рофлумиласта.

Лекарственные продукты, которые содержат полностью растворенное лекарственное вещество для предписанных условий хранения в течение срока годности продукта, будут иметь активный осадок, если продукт составлен для поддержания значительной термодинамической движущей силы. Типовые условия хранения для местного фармацевтического крема включают:

Хранение при комнатной температуре: 60°F/15°C-80°F/26°C.

Не замораживать.

Ученые-разработчики и рецензенты регулирующих органов понимают, что местный продукт не всегда будет храниться в этом температурном диапазоне. Таким образом, FDA требует, чтобы все местные продукты проходили исследования циклов замораживания-оттаивания и температурного отклонения. Не требуется и не ожидается, что активное вещество останется в растворе, если продукт подвергается воздействию температур -20°C, что значительно ниже 15°C (60°F) от предписанных условий хранения. Поскольку местные продукты, содержащие полностью растворенное лекарственное средство, обычно составляют почти до насыщения, т.е. близко к максимальной термодинамической движущей силе, в большинстве местных продуктов происходит осаждение активного ингредиента во время циклического замораживания-оттаивания или исследований температурного отклонения. Добавление гексиленгликоля предотвращает рост кристаллов рофлумиласта при возникновении осаждения из-за отклонений температуры ниже предписанных условий хранения. Ингибирование роста кристаллов обеспечивает то, что любое осажденное активное вещество быстро вернется в состояние полностью растворенного как только продукт вернут в условия контролируемой комнатной температуры. Быстрый возврат осажденного рофлумиласта в полностью растворенное состояние обеспечивает устойчивую воспроизводимую биодоступность, эффективность и безопасность местно нанесенного продукта. Гексиленгликоль может быть добавлен в количестве 0,1-20% на основе масса/массе, предпочтительно, 0,25-8% на основе масса/массе, и наиболее предпочтительно, 0,5-2% на основе масса/массе.

Местные составы продукта рофлумиласта, для которых полезно добавление гексиленгликоля, включают, но не ограничены ими, аэрозоли, пены, спреи, эмульсии (которые также могут быть названы кремы, лосьоны или мази), гели (двухфазные или однофазные), жидкости, мази, пасты, шампуни, суспензии и системы. Это термины второго уровня в систематическом справочнике для лекарственных форм, содержащих фармацевтические активные ингредиенты (фармакопeia США <1151>).

Составы рофлумиласта могут быть получены способами, известными в данной области техники (например, см. патент '298 и заявку США № 14/075,035).

Предпочтительно гексиленгликоль добавляют к композициям, содержащим 0,005-2,0% рофлумиласта, которые могут быть в одной из следующих форм.

Эмульсия "масло в воде": продуктом могут быть составы, в которых гексиленгликоль добавляют к эмульсии, содержащей дискретную фазу гидрофобного компонента и постоянную водную фазу, которая включает воду и необязательно один или более полярных гидрофильных эксципиентов, а также растворители, сорастворители, соли, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и другие компоненты. Эти эмульсии могут включать водорастворимые или водонабухающие полимеры, которые помогают стабилизировать эмульсию.

Сгущенные водные гели: эти системы включают водную фазу, которая загущена подходящими натуральными, модифицированными натуральными или синтетическими загустителями, такими как описаны ниже. Альтернативно, сгущенные водные гели могут быть загущены с применением подходящих поверхностно-активных веществ на основе полиэтоксифицированной алкильной цепи или других неионных, катионных или анионных систем.

Сгущенные водно-спиртовые гели: эти системы включают смесь воды и спирта в качестве полярной фазы, которая загущена подходящими натуральными, модифицированными натуральными или син-

тетическими полимерами, такими как описаны ниже. Альтернативно, сгущенные водно-спиртовые гели могут быть загущены с применением подходящих поверхностно-активных веществ на основе полиэтоксифицированной алкильной цепи или других неионных, катионных или анионных систем. Спиртом может быть этанол, изопропиловый спирт или другой фармацевтически приемлемый спирт.

Гидрофильные гели: это системы, в которых постоянная фаза включает по крайней мере один водорастворимый или вододиспергируемый гидрофильный компонент, отличный от воды. Составы необязательно могут содержать воду в количестве вплоть до 60 мас.%. Более высокие уровни могут подходить в некоторых композициях. Подходящие гидрофильные компоненты включают один или более гликолей, таких как полиолы, такие как глицерин, пропиленгликоль, бутиленгликоли, полиэтиленгликоли (ПЭГ), статистические или блоксополимеры этиленоксида, пропиленоксида и/или бутиленоксида, полиалкоксифицированные поверхностно-активные вещества, имеющие одну или более гидрофобных групп на молекулу, сополиолы кремния, смесь цетеарета-6 и стеарилового спирта, а также их сочетания, и подобные.

Эмульсия "вода в масле": композициями могут быть составы, в которых рофлумиласт включен в эмульсию, которая содержит постоянную фазу гидрофобного компонента и водную фазу, которая включает воду и необязательно один или более полярных гидрофильных носителей, а также соли или другие компоненты. Эти эмульсии могут включать маслорастворимые или маслонабухающие полимеры, а также один или более эмульгаторов, которые помогают стабилизировать эмульсию.

Гидрофильная или гидрофобная мазь: композиции составлены с гидрофобным основанием (например, вазелин, сгущенные или желатинизированные нерастворимые масла и подобные) и необязательно содержат незначительное количество водорастворимой фазы. Гидрофильные мази обычно содержат один или более поверхностно-активных веществ или смачивающих агентов.

Растворители

Композиции в соответствии с данным изобретением могут включать один или более растворителей или соразтворителей для получения желаемого уровня растворимости активного ингредиента в местном продукте. Растворитель также может модифицировать проникновение в кожу или активность других эксципиентов, содержащихся в составе. Растворители включают, но не ограничиваются ими, ацетон, этанол, бензиловый спирт, бутиловый спирт, диэтилсебакат, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диизопропиладипат, диметилсульфоксид, этилацетат, изопропиловый спирт, изопропилизостеарат, изопропилмиристат, N-метилпирролидинон, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль и денатурированный этиловый спирт.

Увлажнители

Композиции в соответствии с данным изобретением могут включать увлажнитель для увеличения уровня гидратации. Увлажнителем может быть гидрофильный материал, включающий смачиватели, или может быть гидрофобный материал, включающий смягчающие средства. Подходящие увлажнители включают, но не ограничены ими: 1,2,6-гексантириол, 2-этил-1,6-гександиол, бутиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоль 200-8000, бутилстеарат, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, воск цетиловых эфиров, цетилпальмитат, масло какао, кокосовое масло, циклометикон, диметикон, докозанол, этилгексилгидроксистеарат, жирные кислоты, глицерил изостеарат, глицериллаурат, глицерилмоностеарат, глицерилолеат, глицерилпальмитат, гликольдистеарат, гликольстеарат, изостеариновую кислоту, изостеариловый спирт, ланолин, минеральное масло, лимонен, триглицериды со средней длиной цепи, ментол, миристиловый спирт, октилодеканол, олеиновую кислоту, олеиловый спирт, олеилолеат, оливковое масло, парафин, арахисовое масло, вазелин, Пластибейз-50W и стеариловый спирт.

Поверхностно-активные вещества и эмульгаторы

Композиции в соответствии с данным изобретением необязательно могут включать одно или более поверхностно-активных веществ для эмульгирования композиции и для того, чтобы помочь увлажнить поверхность активных веществ или эксципиентов. В данном описании термин "поверхностно-активное вещество" означает амфифильное вещество (молекулу, имеющие полярные и не полярные области, которые ковалентно связаны), способное снижать поверхностное натяжение воды и/или межфазное натяжение между водой и несмешиваемой жидкостью. Поверхностно-активные вещества включают, но не ограничены ими, сульфат алкиларилнатрия, Америкхол-САВ, лаурилсульфат аммония, ПЭГ-6 сложные эфиры масла абрикосовой косточки, Арлацел, хлорид бензалкония, Цетеарет-6, Цетеарет-12, Цетеарет-15, Цетеарет-30, цетеариловый спирт/цетеарет-20, этилгексаноат цетеарила, цетет-10, цетет-2, цетет-20, цетет-23, холет-24, сульфат кокаминидового эфира, оксид кокамина, кокосовый бетаин, кокосовый диэтанолламид, кокосовый моноэтанолламид, кокосовый каприлат/капрат, кокоамфодиацетат динатрия, лауретсульфосукцинат динатрия, лаурилсульфоацетат динатрия, лаурилсульфосукцинат динатрия, олеамидо-моноэтанолламин сульфосукцинат динатрия, докузат натрия, лаурет-2, лаурет-23, лаурет-4, лауриновый диэтанолламид, лецитин, метокси ПЭГ-16, метилглюцет-10, метилглюцет-20, сесквистеарат метилглюкозы, олет-2, олет-20, стеарат ПЭГ-32, стеарат ПЭГ-100, глицериллаурат ПЭГ-12, диолеат метилглюкозы ПЭГ-120, кокамин ПЭГ-15, дистеарат ПЭГ-150, стеарат ПЭГ-2, сесквистеарат метилглюкозы ПЭГ-20, метиловый эфир ПЭГ-22, стеарат пропиленгликоля ПЭГ-25, дилаурат ПЭГ-4, лаурат ПЭГ-4, сополимер ПЭГ-45/додецилгликоля, олеат ПЭГ-5, стеарат ПЭГ-50, ПЭГ-54 гидрированное касторовое масло, изостеарат ПЭГ-6, ПЭГ-60 гидрированное касторовое масло, метиловый эфир ПЭГ-7, ПЭГ-75 ланолин, лау-

рат ПЭГ-8, стеарат ПЭГ-8, стеарат Пегоксола 7, кокоат пентаэритрита, полоксамер 124, полоксамер 181, полоксамер 182, полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 407, олеат полиглицерил-3, полиоксизетиленовые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилена и жирной кислоты, цетостеариловый эфир полиоксила 20, полиоксил 40 гидрированное касторовое масло, стеарат полиоксила 40, полиоксил 6 и полиоксил 32, глицерилстеарат полиоксила, стеарат полиоксила, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 65, полисорбат 80, олеат ППГ-26, PROMULGEN™ 12, диацетат пропиленгликоля, дикаприлат пропиленгликоля, моностеарат пропиленгликоля, сульфат ксилита натрия, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоностеарат, стеарет-2, стеарет-20, стеарет-21, стеарет-40, глицерида говяжьего жира и эмульгирующий воск.

Полимеры и загустители

Для определенных областей применения желательно составлять продукт, который загущен растворимыми, набухаемыми или нерастворимыми органическими полимерными загустителями, такими как природные и синтетические полимеры, или неорганическими загустителями, такими как сополимер акрилатов, карбомер 1382, карбомер сополимер типа В, карбомер гомополимер типа А, карбомер гомополимер типа В, карбомер гомополимер типа С, карбоксиметилцеллюлоза, карбоксиполиметил, каррагинан, гуаровая камедь, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллический воск и метилцеллюлоза.

Дополнительные компоненты

Композиции в соответствии с данным изобретением могут быть составлены с дополнительными компонентами, такими как наполнители, носители и эксципиенты, обычно находящиеся в косметических и фармацевтических местных продуктах. Дополнительные компоненты включают, но не ограничены ими, антивспенивающие агенты, консерванты (например, п-гидроксibenзойные эфиры, бензиловый спирт, соли фенолтрети, хлоркрезол), антиоксиданты, секвестранты, стабилизаторы, буферы, pH корректирующие растворы, улучшители проникновения в кожу, пленкообразующие агенты, красители, пигменты, разбавители, агенты, придающие объем, отдушки и другие эксципиенты для улучшения стабильности или эстетики, которые могут быть добавлены к композиции.

Композиции в соответствии с данным изобретением могут быть составлены с дополнительными активными агентами в зависимости от лечимого состояния. Дополнительные активные агенты включают, но не ограничены ими, Антралин (дитранол), Азатиоприн, Такролимус, деготь, Метотрексат, Метоксален, салициловую кислоту, лактат аммония, мочевины, гидроксимочевину, 5-фторурацил, Пропилтурацил, 6-тиогуанин, Сульфасалазин, Микофенолат мофетил, сложные эфиры фумаровой кислоты, кортикостероиды (например, Аклометазон, Амцинонид, Бетаметазон, Клобетазол, Клокотолон, Мометазон, Триамцинолон, Флуоцинолон, Флуоцинонид, Флурандренолид, Дифлоразон, Дезонид, Дезоксиметазон, Дексаметазон, Халцинонид, Галобетазол, Гидрокортизон, Метилпреднизолон, Предникарбат, Преднизон), Кортикотропин, аналоги витамина D (например, кальцитриол, кальцитриол), Ацитретин, Тазаротен, Циклоспорин, Резорцин, Колхицин, Адалимумаб, Устекинумаб, Инфликсимаб, бронходилататоры (например, бета-агонисты, антихолинергические агенты, теофиллин) и антибиотики (например, эритромицин, ципрофлоксацин, метронидазол).

Введение и дозировка

Композиции в соответствии с данным изобретением могут вводиться любым подходящим путем введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, ректальный, парентеральный (например, чрескожный, подкожный, внутримышечный, внутривенный, костномозговой, внутриартериальный, интратекальный, эпидуральный), глазной, ингаляцией, распылением, кожный (местный), чрескожный и слизистый (например, подъязычный, буккальный, назальный). В предпочтительном варианте, композицию вводят местно.

Подходящие фармацевтические дозированные формы включают, но не ограничены ими, эмульсии, суспензии, спреи, масла, мази, жирные мази, кремы, пасты, гели, пены, чрескожные пластыри и растворы (например, инъекционные, пероральные).

Композиция предпочтительно содержит рофлумастил, соли рофлумастила, N-оксид рофлумастила или его соли в количестве 0,005-2% мас./мас, более предпочтительно, 0,05-1% мас/мас и наиболее предпочтительно, 0,1-0,5% мас/мас на дозированную единицу.

Композиция предпочтительно содержит гексиленигликоль в количестве 0,1-20% мас/мас, более предпочтительно, 0,25-8% мас/мас и наиболее предпочтительно, 0,5-2% мас/мас.

Композиция может вводиться один или более раз в сутки, предпочтительно композицию вводят 1-2 раза в сутки.

Композиция может применяться в ветеринарии и в медицине для лечения и профилактики всех заболеваний, считающихся лечимыми или предотвращаемыми при применении рофлумастила, включая, но не ограничиваясь ими, острые и хронические расстройства дыхательных путей; пролиферативные, воспалительные и аллергические дерматозы; расстройства, которые основаны на избыточном выделении ФНО и лейкотриенов; сердечные расстройства, которые могут быть лечены ингибиторами ФДЭ; воспаления желудочно-кишечной системы или центральной нервной системы; расстройства глаз; артритные расстройства; и расстройства, которые могут быть лечены расслабляющим тканью действием ингибитором

ФДЭ. Предпочтительно композицию применяют для лечения пролиферативных, воспалительных и аллергических дерматозов, таких как псориаз (обычный), экзема, акне, лишай, солнечный ожог, зуд, гнездное облысение, гипертрофические рубцы, дискоидная красная волчанка и пиодермии.

Композиция может включать дополнительные активные агенты, подходящие для лечения состояния пациента. Например, при лечении пролиферативных воспалительных и аллергических дерматозов композиция может дополнительно включать Антралин (дитранол), Азатиоприн, Такролимус, деготь, Метотрексат, Метоксален, салициловую кислоту, лактат аммония, мочевины, гидроксимочевину, 5-фторурацил, Пропилтурацил, 6-тиогуанин, Сульфасалазин, Микофенолат мофетил, сложные эфиры фумаровой кислоты, кортикостероиды (например, Аклометазон, Амцинонид, Бетаметазон, Клобетазол, Клобетолон, Мометазон, Триамцинолон, Флуоцинолон, Флуоцинонид, Флурандренолид, Дифлоразон, Дезонид, Дезоксиметазон, Дексаметазон, Халцинонид, Галобетазол, Гидрокортизон, Метилпреднизолон, Предникарбат, Преднизон) Кортикотропин, аналоги витамина D (например, кальцитриол, кальцитриол), Ацитретин, Тазаротен, Циклоспорин, Резорцин, Колхицин, Адалимумаб, Устекинумаб, Инфликсимаб и/или антибиотики.

Следующие примеры предоставлены для того, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники создавать и использовать способы и композиции изобретения. Эти примеры не предназначены для ограничения объема того, что изобретатель рассматривает как изобретение. Дополнительные преимущества и модификации будут очевидны для специалистов в данной области техники.

Пример 1.

Несколько мг АФИ рофлумиласт (Batch A14367P от Interquim S.A.) в виде сухого порошка наносят на предметное стекло, покровное стекло двигают на место и исследуют кристаллическую структуру и размер частиц АФИ с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 10TM объектива (фиг. 1, микроскопический образец 19-2).

0,0092 г рофлумиласта (Batch A14367P от Interquim S.A.) взвешивают в пробирке для жидкостной сцинтилляции. Эквимольную смесь гексиленгликоля (лот 1AC0818, Spectrum) и дистиллированной воды добавляют по каплям при перемешивании в пробирку, содержащую рофлумиласт с получением суспензии рофлумиласта в избытке предела растворимости. Эквимольная смесь содержит 86,7% гексиленгликоля и 13,3% воды на основе процента масса/массе. После смешивания каждого добавления смеси гексиленгликоль:вода, плотно закрытую пробирку возвращают на водяную баню, установленную на 25°C. Требуется 0,7962 г эквимольной смеси гексиленгликоль:вода для полного растворения 0,0092 г рофлумиласта, что дает 1,14% рофлумиласта в эквимольном растворе гексиленгликоля:воды (% мас/мас). 0,0064 г рофлумиласта добавляют к этому образцу (помеченному 12-3) с получением тонко диспергированной суспензии при 25°C, и пробирку затем хранят в покое при около 15-18°C в защищенном от света месте в течение шести недель. Образец кристаллов рофлумиласта берут из пробирки, помещают на предметное стекло (с покровным стеклом) и затем исследуют с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 10× объектива (фиг. 2, микроскопический образец 20-3).

0,0111 г рофлумиласта (Batch A14367P от Interquim S.A.) взвешивают в пробирке для жидкостной сцинтилляции. Эквимольную смесь диэтиленгликоля (ЭДЭГ) (Транскутол Р, лот 146063, Gattefosse) и дистиллированной воды добавляют по каплям при перемешивании в пробирку, содержащую рофлумиласт, с получением суспензии рофлумиласта в избытке предела растворимости. Эквимольная смесь содержит 88,3% ЭДЭГ и 11,7% воды на основе процента масса/массе. После смешивания каждого добавления смеси ЭДЭГ:вода, плотно закрытую пробирку возвращают на водяную баню, установленную на 25°C. Требуется 0,2477 г эквимольной смеси ЭДЭГ:вода для полного растворения 0,0111 г рофлумиласта, что дает 4,29% рофлумиласта в эквимольном растворе ЭДЭГ:воды (% мас/мас). Этот образец (помеченный 13-1) представляет собой раствор рофлумиласта при 25°C, и пробирку затем хранят в покое при около 15-18°C в защищенном от света месте в течение шести недель. Кристаллы рофлумиласта выпадают в осадок из-за более холодной температуры хранения. Образец кристаллов рофлумиласта берут из пробирки, помещают на предметное стекло (с покровным стеклом) и затем исследуют с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 10× объектива (фиг. 3, микроскопический образец 20-2).

Пример 2.

0,0092 г рофлумиласта (Batch A14367P от Interquim S.A.) взвешивают в пробирке для жидкостной сцинтилляции. Эквимольную смесь гексиленгликоля (лот 1AC0818, Spectrum) и дистиллированной воды добавляют по каплям при перемешивании в пробирку, содержащую рофлумиласт с получением суспензии рофлумиласта в избытке предела растворимости. Эквимольная смесь содержит 86,7% гексиленгликоля и 13,3% воды на основе процента масса/массе. После смешивания каждого добавления смеси гексиленгликоль:вода, плотно закрытую пробирку возвращают на водяную баню, установленную на 25°C. Требуется 0,7962 г эквимольной смеси гексиленгликоль:вода для полного растворения 0,0092 г рофлумиласта, что дает 1,14% рофлумиласта в эквимольном растворе гексиленгликоля:воды (% мас/мас).

0,0064 г рофлумиласта добавляют к этому образцу (помеченному 12-3) с получением тонко диспер-

гированной суспензии при 25°C и пробирку затем хранят в покое при около 15-18°C в защищенном от света месте в течение шести недель. Образец кристаллов рофлумаиаста берут из пробирки, помещают на предметное стекло (с покровным стеклом) и затем исследуют с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 4× объектива (фиг. 4, микроскопический образец 20-3).

0,0260 г рофлумаиаста (Batch A14367P от Interquim S.A.) взвешивают в пробирке для жидкостной сцинтилляции. 1,0705 г смеси этанол:вода (Everclear, содержащая 74,98% этанола и 25,02% воды на основе процента масса/массе или 95% спирта по объему) добавляют для получения дисперсии рофлумаиаста в смеси этанол:вода в избытке предела растворимости. Этот образец (помеченный "Alc" на странице 2) затем хранят в покое при около 15-18°C в защищенном от света месте в течение шести недель. Образец кристаллов рофлумаиаста берут из пробирки, помещают на предметное стекло (с покровным стеклом) и затем исследуют с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 4× объектива (фиг. 5, микроскопический образец 20-3). 0,0180 г рофлумаиаста (Batch A14367P от Interquim S.A.) взвешивают в пробирке для жидкостной сцинтилляции. Полиэтиленгликоль 400 (лот 1DE0880, Spectrum) добавляют по каплям при перемешивании в пробирку, содержащую рофлумаиаст с получением суспензии рофлумаиаста в избытке предела растворимости. После смешивания каждого добавления полиэтиленгликоля 400 плотно закрытую пробирку возвращают на водяную баню, установленную на 25°C. Требуется 0,5486 г полиэтиленгликоля 400 для полного растворения 0,0180 г рофлумаиаста, что дает 3,18% рофлумаиаста в растворе полиэтиленгликоля 400. Этот образец (помеченный "ПЭГ 400" страница 1) представляет собой раствор при 25°C, который затем хранят в покое при около 15-18°C в защищенном от света месте в течение шести недель. Кристаллы рофлумаиаста выпадают в осадок из-за более холодной температуры хранения. Образец кристаллов рофлумаиаста берут из пробирки, помещают на предметное стекло (с покровным стеклом) и затем исследуют с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 4× объектива (фиг. 6, микроскопический образец 21-3). 0,0103 г рофлумаиаста (Партия A14367P от Interquim S.A.) взвешивают в пробирке для жидкостной сцинтилляции и смешивают с 0,2501 г диметилсульфоксида (лот US150, Gaylord Chemical) с получением 28,5% раствора рофлумаиаста при 25°C. Этот образец (помеченный "ДМСО" страница 2) затем хранят в покое при около 15-18°C в защищенном от света месте в течение шести недель. Образец выпавших в осадок кристаллов рофлумаиаста берут из пробирки, помещают на предметное стекло (с покровным стеклом) и затем исследуют с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 4× объектива (фиг. 7, микроскопический образец 21-4). 0,0061 г рофлумаиаста (Партия A14367P от Interquim S.A.), 1,9332 г пропиленгликоля (лот 1EC0004, Spectrum) и 0,2335 г дистиллированной воды смешивают с получением сначала прозрачного раствора при 25°C. Композицию образца составляют 0,28% рофлумаиаста, 88,97% пропиленгликоля и 10,75% воды на основе % масса/массе. После 105 мин хранения при 25°C наблюдается "напыление" мелких кристаллов рофлумаиаста на дне пробирки. Через шесть дней дополнительные кристаллы оседают на дно пробирки. Этот образец (помеченный 7-2) затем хранят в покое при около 15-18°C в защищенном от света месте в течение шести недель. Образец выпавших в осадок кристаллов рофлумаиаста берут из пробирки, помещают на предметное стекло (с покровным стеклом) и затем исследуют с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 4× объектива (фиг. 8, микроскопический образец 21-5).

Пример 3.

Значительно больший рост кристаллов рофлумаиаста наблюдается в эквимольном растворе N-метилпирролидона:воды, содержащем рофлумаиаст в избытке насыщения лекарственным средством, по сравнению с 12:4:3 (мас./мас./мас.) раствором гексиленгликоля:N-метилпирролидона:воды (1,2 мольных доли воды), содержащем рофлумаиаст, добавленный в избытке предела растворимости.

0,0202 г рофлумаиаста (Batch A14367P от Interquim S.A.) смешивают с 0,0682 г эквимольной смеси N-метил-2-пирролидона:воды в пробирке для жидкостной сцинтилляции. Эквимольная смесь содержит 84,5% N-метил-2-пирролидона (лот SYYN-HJ, TCI) и 15,5% воды на основе процента масса/массе. 22,85% рофлумаиаста в эквимольной смеси N-метил-2 пирролидона:воды полностью растворяют при 25°C. Этот образец (помеченный 13-2) затем хранят в покое при около 15-18°C в защищенном от света месте в течение шести недель. Кристаллы рофлумаиаста выпадают в осадок из-за более холодной температуры хранения. Образец выпавших в осадок кристаллов рофлумаиаста берут из пробирки, помещают на предметное стекло (с покровным стеклом) и затем исследуют с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 4× объектива (фиг. 10, микроскопический образец 20-1).

0,8152 г образца 3,6% рофлумаиаста (Партия A14367P от Interquim S.A.), 60,8% гексиленгликоля (лот 1AC0818, Spectrum), 20,0% N-метил-2-пирролидона (лот SYYN-HJ, TCI) и 15,6% дистиллированной воды смешивают на основе % масса/массе. Этот образец (помеченный 13-4) представляет собой тонкодиспергированную суспензию рофлумаиаста при 25°C. Образец затем хранят в покое при около 15-18°C в защищенном от света месте в течение шести недель. Образец кристаллов рофлумаиаста берут из пробирки, помещают на предметное стекло (с покровным стеклом) и затем исследуют с применением микроскопии в поляризованном свете с применением 4× объектива (фиг. 11, микроскопический образец 21-1).

Пример 4.

Кремы рофлумиласта готовят согласно следующим составам.

Состав 1 (сравнительный)

Рофлумиласт	0,5% масс./масс.
Белый вазелин	10,0% масс./масс.
Изопропилпальмитат	5,0% масс./масс.
Кродафос CES	10,0% масс./масс.
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Транскутол Р)	25% масс./масс.
Метилпарабен	0,2% масс./масс.
Пропилпарабен	0,05% масс./масс.
Очищенная вода	до 100 (49,25%)

Состав 2

Рофлумиласт	0,5% масс./масс.
Белый вазелин	10,0% масс./масс.
Изопропилпальмитат	5,0% масс./масс.
Кродафос CES	10,0% масс./масс.
Гексиленгликоль	2,0% масс./масс.
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Транскутол Р)	25% масс./масс.
Метилпарабен	0,2% масс./масс.
Пропилпарабен	0,05% масс./масс.
Очищенная вода	до 100 (47,25%)

После приготовления 0,4222 г состава 1 герметично закрывают в 1,0 мл пробирке CryoTube™ и помечают как 36-1. Также, 0,3961 г состава 2 герметично закрывают в 1,0 мл пробирке CryoTube™ и помечают как 36-2. Две пробирки CryoTube™ закрепляют в конверте конец к концу и помещают в морозильник на 17,5 ч. Сразу после вынимания из морозильника микроскопические предметные стекла готовят для каждого образца и после "оттаивания" образца до комнатной температуры (18°C) делают микрофотографические снимки для характеристики различий в осажденных кристаллах рофлумиласта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ ингибирования роста кристалла рофлумиласта или изменений размера частиц в композиции, включающий добавление гексиленгликоля в композицию, содержащую рофлумиласт.
2. Способ по п.1, где указанная композиция содержит суспендированные частицы рофлумиласта.
3. Способ по п.2, где изменение размера суспендированных частиц рофлумиласта ингибируется во время хранения в течение шести недель при 20-26°C.
4. Способ по п.1, где указанный гексиленгликоль добавляют в количестве 0,1-20% мас/мас.
5. Способ по п.4, где указанный гексиленгликоль добавляют в количестве 0,5-2% мас/мас.
6. Способ по п.1, где указанная композиция рофлумиласта содержит 0,005-2% рофлумиласта.
7. Способ по п.1, где указанную композицию рофлумиласта выбирают из группы, состоящей из эмульсии "масло в воде", сгущенного водного геля, сгущенного водно-спиртового геля, гидрофильного геля и гидрофильной или гидрофобной мази.
8. Способ по п.1, где указанная композиция рофлумиласта дополнительно содержит по крайней мере один дополнительный компонент, выбранный из группы, состоящей из растворителя, увлажнителя, поверхностно-активного вещества или эмульгатора, полимера или загустителя, активатора, консерванта, антиоксиданта, секвестранта, стабилизатора, буфера, pH корректирующего раствора, улучшителя проникновения в кожу, пленкообразующего агента, красителя, пигмента и отдушки.
9. Способ по п.1, где указанная композиция рофлумиласта дополнительно содержит дополнительный активный агент, выбранный из группы, состоящей из Антралина, Азатиоприна, Такролимуса, дегтя, Метотрексата, Метоксалена, салициловой кислоты, лактата аммония, мочевины, гидроксимочевины, 5-фторурацила, Пропилгуацита, 6-тиогуанина, Сульфасалазина, Микофенолата мофетила, сложных эфиров фумаровой кислоты, кортикостероидов, Кортикотропина, аналогов витамина D, Ацитретина, Тазаротена, Циклоспорина, Резорцина, Колхицина, Адалимумаба, Устекинумаба, Инфликсимаба, бронходилататоров и антибиотиков.
10. Способ по п.1, где указанный гексиленгликоль добавляют к указанной композиции до хранения.
11. Способ по п.1, где указанная композиция содержит один или более носителей, подходящих для местного, парентерального или легочного введения.
12. Способ по п.1, где указанная композиция содержит один или более носителей, подходящих для местного введения.

13. Способ по п.1, дополнительно включающий добавлением моноэтилового эфира диэтиленгликоля к указанной композиции.

14. Способ по п.1, где указанная композиция содержит рофлумаил, белый вазелин, изопропилпальмитат, цетеариловый спирт, дицетилфосфат, фосфат цетета-10, гексиленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, метилпарабен, пропилпарабен и очищенную воду.

15. Способ по п.14, где композиция содержит, % мас/мас:

рофлумаил 0,5,

белый вазелин 10,0

изопропилпальмитат 5,0

цетеариловый спирт, дицетилфосфат и фосфат цетета-10 10,0

гексиленгликоль 2,0

моноэтиловый эфир диэтиленгликоля 25

метилпарабен 0,2

пропилпарабен 0,05

очищенная вода до 100 (47,25%)

16. Способ по п.4, где указанный гексиленгликоль добавляют в количестве 0,25-8% мас/мас.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая рофлумаил и гексиленгликоль.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где указанный гексиленгликоль содержится в количестве, достаточном для ингибирования роста кристалла или изменения размера частиц.

19. Фармацевтическая композиция по п.17, где указанный гексиленгликоль содержится в количестве 0,1-20% мас/мас.

20. Фармацевтическая композиция по п.17, где указанный рофлумаил содержится в количестве 0,005-2% мас/мас.

21. Фармацевтическая композиция по п.17, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые наполнители, носители и/или эксципиенты.

22. Фармацевтическая композиция по п.17, дополнительно содержащая моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

23. Фармацевтическая композиция по п.21, где указанные фармацевтически приемлемые наполнители, носители и/или эксципиенты подходят для местного введения.

24. Фармацевтическая композиция по п.17, где указанная композиция имеет форму эмульсии, суспензии, геля, спрея, масла, мази, жирной мази, крема, пасты, пены, чрескожного пластыря или раствора.

25. Фармацевтическая композиция по п.17, содержащая рофлумаил, белый вазелин, изопропилпальмитат, цетеариловый спирт, дицетилфосфат, фосфат цетета-10, гексиленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, метилпарабен, пропилпарабен и очищенную воду.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, содержащая следующие компоненты, % мас/мас:

рофлумаил 0,5,

белый вазелин 10,0

изопропилпальмитат 5,0

цетеариловый спирт, дицетилфосфат и фосфат цетета-10 10,0

гексиленгликоль 2,0

моноэтиловый эфир диэтиленгликоля 25

метилпарабен 0,2% масс/масс,

пропилпарабен 0,05% масс/масс,

очищенную воду до 100 (47,25%)

27. Фармацевтическая композиция по п.19, где указанный гексиленгликоль добавляют в количестве 0,25-8% мас/мас.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, где указанный гексиленгликоль содержится в количестве 0,5-2% мас/мас.

29. Способ ингибирования фосфодиэстеразы 4 у пациента, включающий введение композиции, содержащей рофлумаил и гексиленгликоль, пациенту, нуждающемуся в таковом.

30. Способ по п.29, где указанный пациент страдает воспалительным состоянием.

31. Способ по п.30, где указанный пациент страдает атопическим дерматитом.

32. Способ по п.29, где указанная композиция содержит суспендированные частицы рофлумаила.

33. Способ по п.29, где указанный гексиленгликоль добавляют в количестве 0,1-20% мас/мас.

34. Способ по п.33, где указанный гексиленгликоль добавляют в количестве 0,25-8% мас/мас.

35. Способ по п.34, где указанный гексиленгликоль добавляют в количестве 0,5-2% мас/мас.

36. Способ по п.29, где указанная композиция рофлумаила содержит 0,005-2% рофлумаила.

37. Способ по п.29, где указанную композицию рофлумаила выбирают из группы, состоящей из эмульсии "масло в воде", сгущенного водного геля, сгущенного водно-спиртового геля, гидрофильного геля и гидрофобной или гидрофобной мази.

38. Способ по п.29, где указанная композиция рофлумаила дополнительно содержит по крайней мере один дополнительный компонент, выбранный из группы, состоящей из растворителя, увлажнителя,

поверхностно-активного вещества или эмульгатора, полимера или загустителя, антивспенивателя, консерванта, антиоксиданта, секвестранта, стабилизатора, буфера, pH корректирующего раствора, улучшителя проникновения в кожу, пленкообразующего агента, красителя, пигмента и отдушки.

39. Способ по п.29, где указанная композиция рофлумиласта дополнительно содержит дополнительный активный агент, выбранный из группы, состоящей из Антралина, Азатиоприна, Такролимуса, дегтя, Метотрексата, Метоксалена, салициловой кислоты, лактата аммония, мочевины, гидроксимочевинны, 5-фторурацила, Пропилтурацила, 6-тиогуанина, Сульфасалазина, Микофенолата мофетила, сложных эфиров фумаровой кислоты, кортикостероидов, Кортикотропина, аналогов витамина D, Ацитретина, Тазаротена, Циклоспорина, Резорцина, Колхицина, Адалимумаба, Устекинумаба, Инфликсимаба, бронходилататоров и антибиотиков.

40. Способ по п.29, где указанную композицию вводят местным, парентеральным или легочным введением.

41. Способ по п.29, где указанную композицию вводят местным введением.

42. Способ по п.29, дополнительно включающий добавлением моноэтилового эфира диэтиленгликоля к указанной композиции.

43. Способ по п.29, где указанная композиция содержит рофлумиласт, белый вазелин, изопропилпальмитат, цетеариловый спирт, дицетилфосфат, фосфат цетета-10, гексиленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, метилпарабен, пропилпарабен и очищенную воду.

44. Способ по п.43, где композиция содержит, % мас/мас:

рофлумиласт 0,5

белый вазелин 10,0

изопропилпальмитат 5,0

цетеариловый спирт, дицетилфосфат и фосфат цетета-10 10,0

гексиленгликоль 2,0

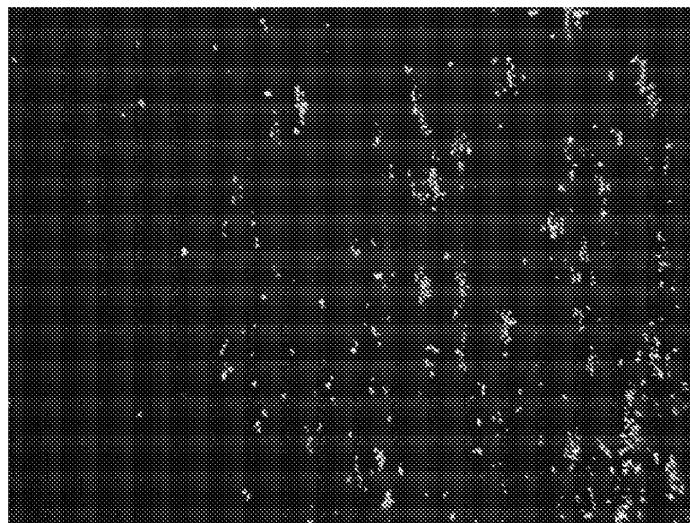
моноэтиловый эфир диэтиленгликоля 25

метилпарабен 0,2

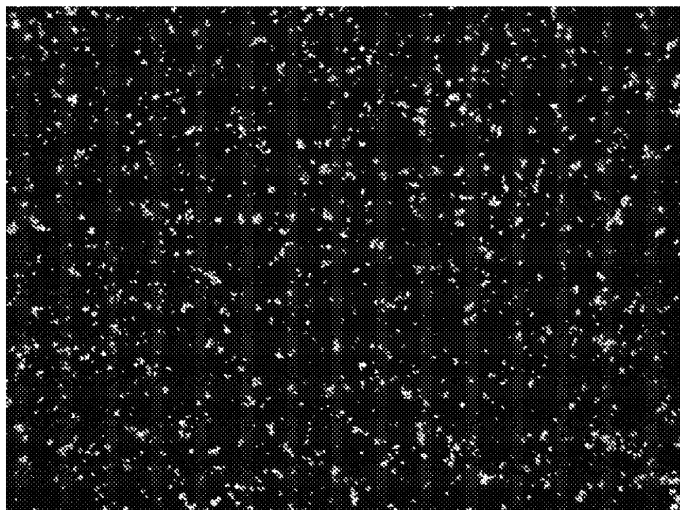
пропилпарабен 0,05

очищенная вода до 100 (47,25%)

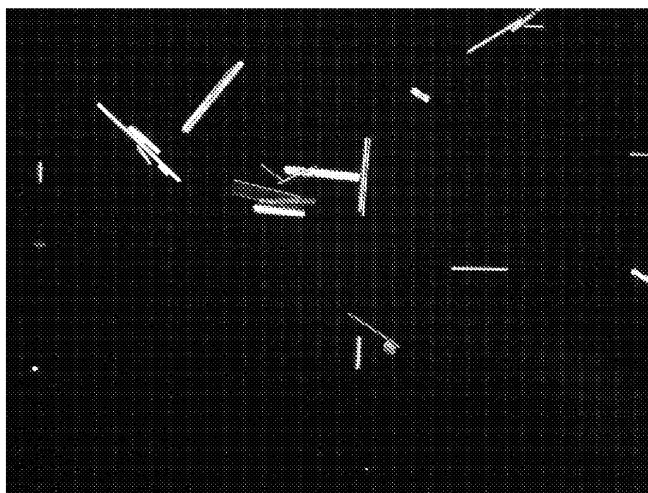
45. Способ по п.29, где указанную композицию вводят 1-2 раза в сутки.



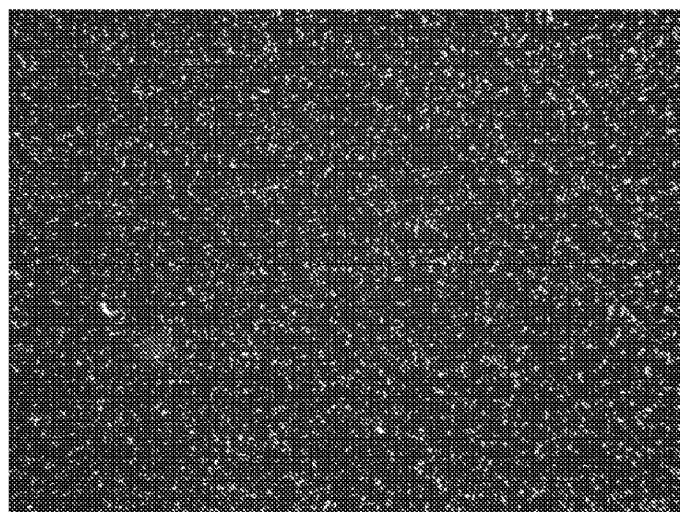
Фиг. 1



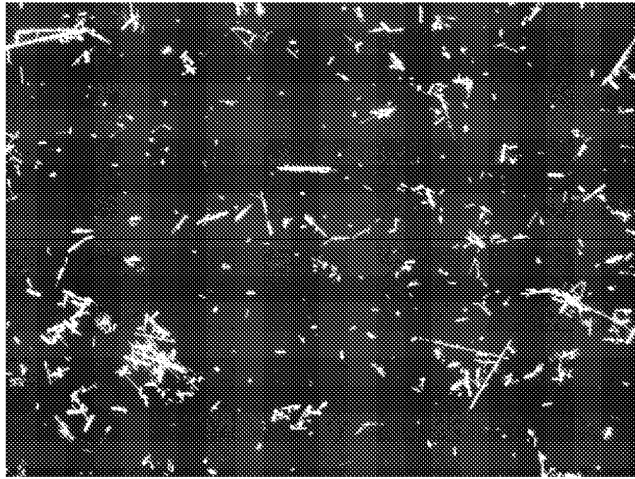
Фиг. 2



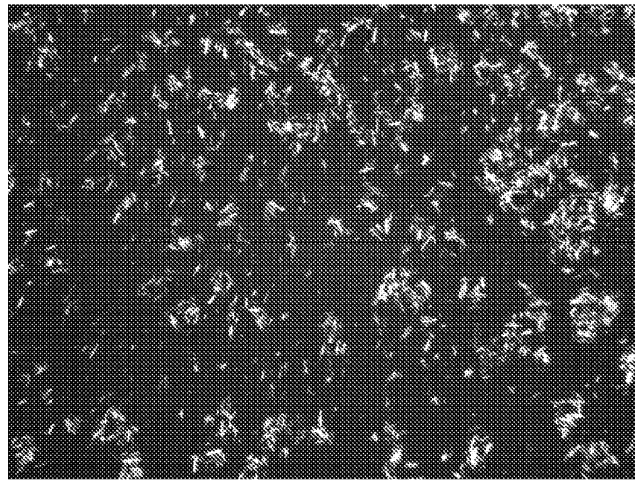
Фиг. 3



Фиг. 4



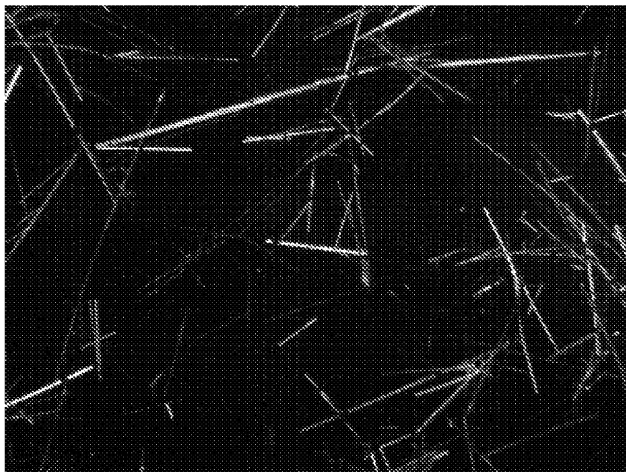
Фиг. 5



Фиг. 6



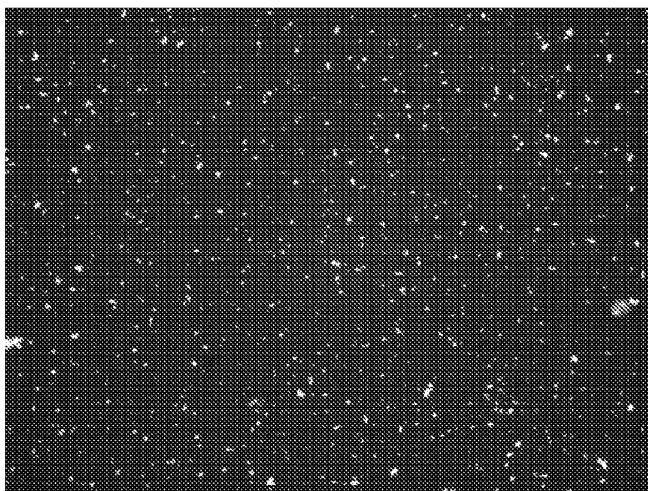
Фиг. 7



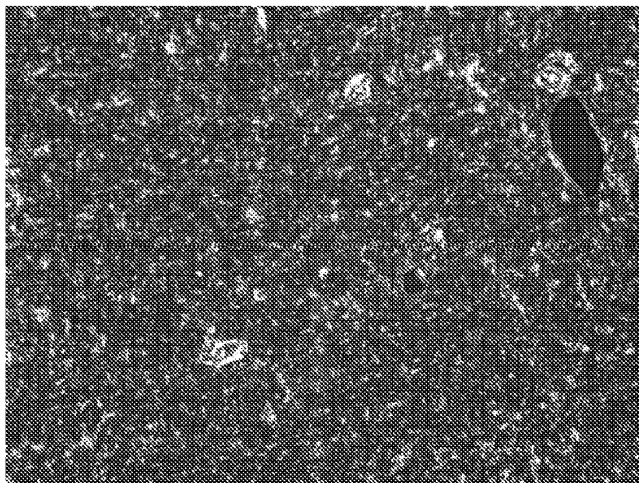
Фиг. 8



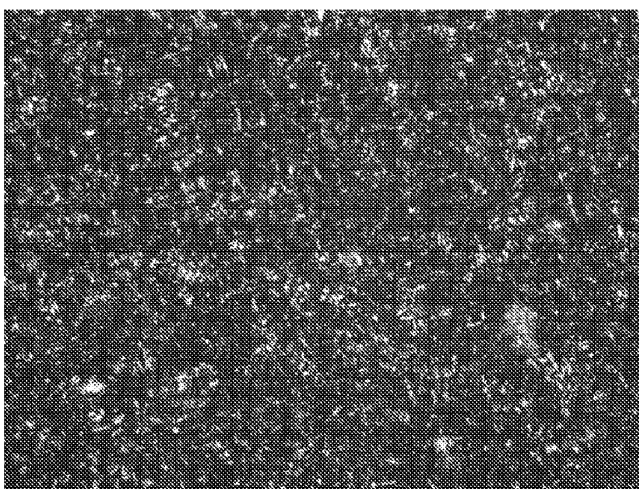
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11А



Фиг. 11В

