

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192334 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.08

(22) Дата подачи заявки
2020.03.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/5513* (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕВРОПАТИЙ

(31) 62/824,060

(32) 2019.03.26

(33) US

(86) PCT/US2020/024504

(87) WO 2020/198252 2020.10.01

(71) Заявитель:
ВИНСАНТОР, ИНК. (US)

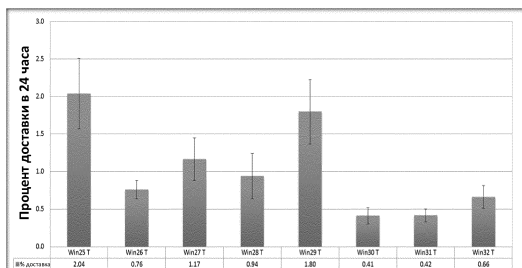
(72) Изобретатель:

Хансен Анжела, Кисак Эдвард,
Ньюсам Джон М. (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Аспекты относятся к препаратам для местного применения, содержащим антагонист мускариновых ацетилхолиновых рецепторов или его соль или производное в сочетании с ДМСО и алкиловым эфиром полиалкиленгликоля. Препараты для местного применения могут включать пирензепин в качестве антагониста мускариновых ацетилхолиновых рецепторов. Кроме того, алкиловый эфир полиалкиленгликоля может быть алкиловым эфиром полиэтиленгликоля.



A1

202192334

202192334

A1

СОСТАВЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕВРОПАТИЙ

ПРИОРИТЕТ И ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка претендует на преимущества предварительной заявки США 62/824060, поданной 26 марта 2019 года, которая настоящим включена в нее посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к терапии для лечения периферических невропатий у пациентов. В частности, настоящее изобретение относится к терапевтическим композициям для лечения периферической невропатии, где композиции включают эффективное количество местного антагониста мускариновых ацетилхолиновых рецепторов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Периферическая невропатия - это состояние, связанное с функциональным и/или структурным повреждением периферической нервной системы. Периферическая невропатия обычно относится к расстройству, которое затрагивает один или комбинацию двигательных, чувствительных и вегетативных нервов. Частыми жалобами являются онемение, покалывание, боль, слабость, мышечные судороги, подергивания и эректильная дисфункция. Широкое разнообразие расстройств, проявляющихся при периферических невропатиях, может быть обусловлено столь же разнообразными причинами. Например, периферические невропатии могут быть генетически обусловленными, могут быть результатом системного заболевания, инфекционной патологии (например, вирусной или бактериальной), могут проявляться как послеоперационное осложнение или быть вызваны токсическим агентом. Некоторые токсические агенты, обладающие нейротоксичностью, - это терапевтические препараты, антибластомные средства, загрязняющие вещества в продуктах питания или лекарствах, а также контаминанты окружающей среды и промышленные поллютанты. Периферическая невропатия может наблюдаться у трех или более процентов популяции.

[0004] Периферические невропатии включают следующие: невропатия, связанная с сахарным диабетом (диабетическая невропатия), ВИЧ-ассоциированная невропатия; невропатия, связанная с дефицитом питания; параличи черепных нервов; невропатия, вызванная лекарствами; производственная невропатия; лимфоматозная невропатия; миеломатозная невропатия; мультифокальная моторная невропатия; иммуноопосредованные нарушения, хроническая идиопатическая сенсорная невропатия; карциноматозная невропатия; острая болевая вегетативная невропатия; алкогольная невропатия; компрессионная невропатия; васкулитическая/ишемическая невропатия; моно- и полиневропатии. Другие периферические невропатии могут возникать при феномене Рейно (включая КРЕСТ-синдром), проказе и аутоиммунных заболеваниях, таких как СКВ и ревматоидные заболевания.

[0005] Некоторые невропатии вызываются токсическими агентами. Эти токсические агенты могут включать терапевтические препараты, особенно те, которые используются для лечения неопластических заболеваний. В некоторых случаях периферическая невропатия является основным осложнением лечения рака и главным фактором, ограничивающим дозу химиотерапевтических препаратов, которые могут быть введены пациенту. Варианты лечения пациентов с периферическими невропатиями в настоящее время ограничены, при этом большинство методов обычно включают анальгетики для купирования боли, например, для снижения восприятия боли, снижения реакции на боль или повышения болевой выносливости.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Соответственно, варианты осуществления относятся к лечению периферических невропатий с помощью местного применения составов антагонистов мускариновых рецепторов M1, таких как пирензепин. В некоторых вариантах реализации изобретения препараты включают антагонист мускариновых рецепторов подтипа 1 и средство для местного применения. Средство для местного применения может включать растворитель с низкой летучестью и полиэфирное поверхностно-активное вещество.

[0007] Некоторые варианты осуществления относятся к составу для местного применения. В некоторых вариантах осуществления изобретения, состав для местного применения включает (i) антагонист мускариновых ацетилхолиновых рецепторов или соль

или производное, (ii) ДМСО, и/или (iii) алкиловый эфир полиалкиленгликоля. В некоторых вариантах реализации изобретения антагонистом мускариновых ацетилхолиновых рецепторов является пирензепин, свободное основание пиренземина или соль пиренземина. В некоторых вариантах реализации полиалкиленгликолевый алкиловый эфир представляет собой полиэтиленгликолевый алкиловый эфир. Некоторые варианты воплощения включают эфир жирной кислоты. В некоторых воплощениях эфир жирной кислоты представляет собой лаурил лактат. Некоторые варианты воплощения включают бензиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления изобретения - диметил изосорбид. В некоторых воплощениях антагонист мускариновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой соль пиренземина или свободное основание пиренземина, и композиция включает менее 10% соли пиренземина или свободного основания пиренземина, соответственно. Некоторые варианты воплощения включают от 1% до 5% соли пиренземина или свободного основания пиренземина. В некоторых вариантах реализации изобретения препарат для местного применения представляет собой гелевый препарат для местного применения.

[0008] Некоторые варианты воплощения относятся к методу лечения периферической невропатии у субъекта. В некоторых вариантах осуществления метод включает местное введение субъекту описанной в данном документе композиции для местного применения. В некоторых вариантах осуществления изобретения состав для местного применения используют один раз в день. В некоторых вариантах состав применяют в первой суточной дозе в течение первых семи дней и во второй суточной дозе в течение, по меньшей мере, следующих семи дней, при этом вторая суточная доза включает в два раза больше состава, чем первая суточная доза. В некоторых вариантах реализации первая доза составляет 2,5 мл состава для местного применения, а вторая доза составляет 5,0 мл состава для местного применения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0009] Варианты исполнения заявки теперь будут описаны более подробно со ссылкой на прилагаемые графические материалы, на которых:

[0010] Фигура 1 представляет собой гистограмму, показывающую процентное поступление пиренземина в различных растворителях в носителе на водной основе.

Исследование прохождения проводилось с использованием кожи свиньи в качестве субстрата. Процент поступления указывает на процент дозы дигидрохлорида пирензепина, который перешел через кожу в течение 24 часов.

[0011] Фигура 2 представляет собой гистограмму, показывающую процентное поступление пирензепина в различных поверхностно-активных веществах в воде с носителем на основе ДМСО. Исследование проводилось с использованием кожи свиньи в качестве субстрата. Процент поступления указывает на процент дозы дигидрохлорида пирензепина, который перешел через кожу в течение 24 часов.

[0012] Фигура 3 представляет собой гистограмму, показывающую процентное поступление пирензепина с различными усилителями проникновения на основе воды/ДМСО/диметил изосорбида/Бридж 78. Исследование проводилось с использованием свиной кожи в качестве субстрата. Процент поступления указывает на процентное соотношение нанесенной дозы дигидрохлорида пирензепина, которая проникла через кожу в течение 24 часов.

[0013] Фигура 4 представляет собой гистограмму, показывающую процентную доставку пирензепина в различных вспомогательных веществах, которые были добавлены в средство на водной основе. Как показано, наблюдалось поэтапное увеличение скорости проникновения дигидрохлорида пирензепина через кожу. Исследование прохождения проводилось с использованием свиной кожи в качестве субстрата. Процент поступления указывает на процент дозы пирензепина дигидрохлорида, который перешел через кожу в течение 24 часов.

[0014] Фигура 5 представляет собой гистограмму, показывающую доставленную дозу различных составов по сравнению с контрольным гелем для определения эффективности различных усилителей проникновения в форме геля. Исследование прохождения проводилось с использованием кожи трупа в качестве субстрата. Результаты представлены в виде общей доставленной дозы в мкг/см². Эпидермальные и дермальные концентрации были определены в конце эксперимента, примерно через 20 часов.

[0015] Фигура 6 представляет собой гистограмму, на которой представлена доставленная дозу различных составов по сравнению с контрольным гелем для определения эффективности различных усилителей проникновения в форме геля через различные слои кожи. WinF54 не превращали в гель и оставили в жидком состоянии. Исследование

прохождения проводилось с использованием кожи трупа в качестве субстрата. Результаты представлены в виде общей доставленной дозы в мкг/см². Эпидермальные и дермальные концентрации были определены в конце эксперимента, примерно через 20 часов.

[0016] Фигура 7 представляет собой гистограмму, на которой представлены различные составы свободного основания пирензепина, которые сравнивали с гелем дигидрохлорида пирензепина. Результаты показаны как общая доставленная доза в мкг/см². Эпидермальные и дермальные концентрации были определены в конце эксперимента, примерно через 40 часов.

[0017] Фигура 8 представляет собой линейный график, показывающий количество пирензепина в плазме с течением времени. Весь (средний) профиль пирензепина в плазме по когортам, где: "1" - формула WinFB34; "2" - формула WinF90, и "3" - формула WinFB100.

[0018] Фигура 9 представляет собой гистограмму, показывающую концентрацию пирензепина у участников когорты 2 с использованием состава WinF90. Биопсии кожи были взяты из области левой голени, сверху и снизу.

[0019] Фигура 10 представляет собой линейный график, показывающий концентрацию пирензепина в плазме с течением времени после приема дозы препарата WinF90. Данные на этой фигуре получены от членов когорты 2 после лечения препаратом WinF90 в течение 14 дней.

[0020] Фигура 11 представляет собой гистограмму, показывающую концентрацию пирензепина у участников когорты 3 с использованием состава WinFB100. Биопсии кожи были взяты из области левой голени, сверху и снизу.

[0021] Фигура 12 представляет собой линейный график, показывающий концентрацию пирензепина в плазме с течением времени после приема дозы препарата WinFB100. Данные на этой фигуре взяты у членов когорты 3 после лечения составом WinFB100 в течение 14 дней.

[0022] Фигура 13 представляет собой гистограмму, показывающую результаты биопсии кожи без лечения в когорте 2 (когорта, получавшая WinF90).

[0023] Фигура 14 представляет собой гистограмму, показывающую результаты биопсии кожи без лечения в когорте 3 (когорта, получавшая WinFB100).

[0024] На фигуре 15 показана гистограмма общей доставленной дозы (в мкг/см²) в биоптатах кожи через 22 часа с использованием вариантов составов, раскрытых в данном документе.

[0025] На фигуре 16 показан график общей доставленной дозы (в мкг/см²) в биоптатах кожи через 4 часа и 20 часов с использованием вариантов составов, раскрытых в данном документе, и сравнение сохранения в слоях эпидермиса и дермы кожи.

[0026] На фигуре 17 показан график общей доставленной дозы (в мкг/см²) пирензепина трансдермальным путем в биоптатах кожи через 3 часа, 6 часов и 24 часа с использованием вариантов составов, раскрытых в данном документе, и сравнение сохранения в эпидермисе и дерме кожи.

[0027] На фигуре 18 показан график общей дозы (в мкг/см²) пирензепина, доставленной трансдермальным путем, в биоптатах кожи через 3 часа, 6 часов и 24 часа с использованием вариантов составов, раскрытых в настоящем документе, и сравнение сохранения в эпидермисе и дерме кожи.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0028] Варианты осуществления относятся к фармацевтическим композициям для местного применения для лечения периферической невропатии, включающим антагонист мускаринового рецептора подтипа 1 и средство для местного применения. В некоторых вариантах осуществления изобретения средство для местного применения включает растворитель с низкой летучестью и полиэфирное поверхностно-активное вещество.

[0029] Композиция может быть использована для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики периферической невропатии.

[0030] Еще один вариант осуществления изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего периферической невропатией, который включает нанесение на пораженный участок кожи указанного субъекта эффективного количества композиции, как определено выше.

[0031] В одном варианте осуществления способ применения фармацевтической композиции для местного применения по изобретению заключается в ее нанесении для полного покрытия пораженного участка. Частота применения может быть периодической

или повторяющейся, например, ежедневной, хотя адекватная поддерживающая терапия для некоторых пациентов может быть достигнута при менее частом применении.

[0032] Некоторые варианты реализации относятся к составу для местного применения или фармацевтической композиции, которая не проникает через кожу в больших количествах в кровь и / или системно. Например, местное введение фармацевтической композиции для местного применения по некоторым вариантам осуществления приводит к небольшому, минимальному или отсутствию воздействия лекарственного средства (такого как, но не ограничиваясь пирензепином) фармацевтической композиции для местного применения в кровь субъекта, которому лекарственное средство для местного применения состав применяется местно. Как используется в данном документе, минимальное или незначительное воздействие означает менее 30 нанограмм на мл концентрации лекарственного средства или менее 20 нанограмм на мл концентрации активного ингредиента, определенной в крови или системно. В одном варианте реализации минимальное или незначительное воздействие относится к 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нанограмму на мл концентрации активного ингредиента, определенной в крови или системно. Некоторые такие варианты осуществления относятся к способу местного применения фармацевтической композиции для местного применения без результирующего системного введения лекарственного средства фармацевтической композиции для местного применения. В некоторых других реализациях местное применение фармацевтического состава местного действия приводит к систематическому введению лекарственного средства фармацевтического состава местного действия.

[0033] В некоторых вариантах реализации местное введение фармацевтической композиции для местного применения приводит к тому, что 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 80-90%, 90-95% или 95-100% лекарственного средства фармацевтической композиции для местного применения удерживается или захватывается кожей (без попадания в кровоток, например) субъекта, которому местно наносится фармацевтическая композиция для местного применения. В некоторых вариантах осуществления изобретения местное введение фармацевтического состава местного действия в область, отличную от кожи, приводит к тому, что большая часть или все лекарственные вещества фармацевтического состава местного действия удерживаются или захватываются областью, на которую нанесен фармацевтический состав местного действия.

Таким образом, некоторые варианты осуществления изобретения относятся к фармацевтическому составу местного действия, который безопасно вводится пациенту или субъекту и удерживается на участке или вблизи участка, на который фармацевтический состав местного действия был нанесен, не проходя через кровоток пациента или субъекта. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство фармацевтического состава местного действия проходит через интерстиций субъекта при местном введении фармацевтического состава местного действия субъекту. В других вариантах реализации лекарственное средство фармацевтической композиции для местного применения не проникает через интерстиций субъекта при местном введении фармацевтической композиции для местного применения субъекту.

[0034] Ранее было обнаружено, что культивирование иссеченных взрослых и ювенильных нейронов от нормальных и диабетических крыс в культуральной среде, содержащей антагонисты M1, стимулирует рост аксонов у иссеченных нейронов. Кроме того, местное применение пирензепина на различные кожные мишени у мышей с диабетом: (i) предотвратило дефицит скорости проводимости двигательных нервов, (ii) предотвратило и обратило вспять потерю внутриэпидермальных нервных волокон, (iii) предотвратило потерю субэпидермального нервного сплетения, (iv) предотвратило тактильную аллодинию и (v) предотвратило и обратило вспять развитие тепловой гипоалгезии. См. например, заявки РСТ №№ WO/2012/055018A1, Терапевтические композиции для диабетической симметричной полинейропатии; и WO/2015/089664A1, Методы и композиции для лечения периферических нейропатий.

[0035] Было показано, что ряд селективных антагонистов мускариновых рецепторов типа 1 (M1R), которые различают один подтип мускариновых рецепторов (например, M1R) по сравнению с другими подтипами, оказывают сходное действие. В целом, антагонисты мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, по-видимому, обращают вспять потерю внутриэпидермальных нервных волокон и тепловую гипоалгезию.

[0036] В контексте данного документа, антагонисты мускариновых ацетилхолиновых рецепторов - это агенты, которые снижают активность и/или функцию мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, которые находятся в плазматических мембранах нейронов и других клеток. Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы стимулируются ацетилхолином, выделяемым несколькими типами клеток, включая

сенсорные нейроны, постганглионарные волокна парасимпатической нервной системы и кератиноциты, которые функционируют как сигнальные молекулы, инициирующие сигнальные каскады в клетках ближайших областей. Известные антагонисты мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, полезные для лечения таких заболеваний, как нарушение работы центральной нервной системы, легочные заболевания и желудочные расстройства, представлены атропином, скополамином, телензепином, гиосцин, гиосциамин, ипратропиум, тропикамид, циклопентолат, гликопирролат, 4-дифенилацетокси-1,1-диметилпиперидиний, о-мехокси-сила-гексоциклиум, хинидин, оксифеноний, орфенадрин, оксибутинин, оксифеноний, эмепроний, метиксен, проциклидин, пропантелин, 4-фторгексагидросиладифенидол, октилоний, , хинуклидинил бензилат, буклизин, клидиниум, ципрогептадин, имидафенацин, хлорпромазин, цикримин, доксепин, торазин, доксиламин, эсциталопрам, флупентиксол, метантелин, мепензолат, галоперидол, толтеродин, бенактизин, бензатропин, фезотеродин (фумарат), этопропазин, троспиум, солифенацин, галламин, бипериден, дицикломин, дексетимид, гексагидросиладифенидол, VU 0255035 и другие.

[0037] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к трициклическим мускариновым антагонистам подтипа 1 (M1), в частности к гетероциклическим соединениям, содержащим азепиновое или диазепиновое кольцо, соединенное с бензольным кольцом и 5 или 6-членным ароматическим кольцом, таким как второе бензольное кольцо, тиофеновое кольцо, пиррольное кольцо, имидазольное кольцо, пиразольное кольцо, пиридиновое кольцо, пиразиновое кольцо, пиримидиновое кольцо или пиридазиновое кольцо. Такие соединения включают дибензазепины (иминостильбен) или дибензadiaзепины, тиенобензодиазепины, такие как телензепин, или пиридиновые бензодиазепины, такие как пирензепин, и другие антагонисты M1. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к селективным антагонистам M1, которые обладают большей селективностью в отношении мускаринового рецептора подтипа 1.

[0038] Было обнаружено, что несколько селективных антагонистов M1 проявляют полезную активность, аналогичную той, которую демонстрируют пирензепин или телензепин на рост нейритов нейронов. Некоторые из этих соединений обладают большей селективностью в отношении M1R. Например, телензепин является аналогом

пирензепина с измененной трициклической структурой, но с немодифицированной пиперазиновой боковой цепью. VU0255035, производное тиадиазола, в 75 раз более селективен к M1R относительно M2, M3, M4 и M5 рецепторов. Среди нового поколения антагонистов M1R есть несколько перспективных центрально активных антагонистов M1R, включая PD150714 и спиротрамин.

[0039] Как правило, концентрация антагониста M1 находится в диапазоне от 0,01 масс. % до 20,0 масс. %, или, например, в диапазоне от 0,5 масс. % до 15 масс. %, или в диапазоне от 1,0 масс. % до 10 масс. %, исходя из общего веса композиции.

[0040] Согласно одному варианту реализации изобретения, антагонистом M1 является пирензепин или его соль.

[0041] Согласно одному варианту реализации изобретения, пирензепин или его соль находится в форме свободного основания пирензепина.

[0042] Концентрация свободного основания пирензепина может находиться в диапазоне от 0,01 масс. % до 20,0 масс. %, или, например, в диапазоне от 0,5 масс. % до 15 масс. %, или в диапазоне от 1,0 масс. % до 10 масс. %, исходя из общего веса композиции. Концентрация свободного основания пирензепина может также находиться в диапазоне от 0,1 масс.% до 5,0 масс.%, или, например, в диапазоне от 0,25 масс.% до 3 масс.%, или от 1 масс.% до 2 масс.%, исходя из общего веса композиции. В некоторых вариантах реализации концентрация свободного основания пирензепина составляет приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20% от конечной концентрации по весу состава. В других вариантах реализации концентрация свободного основания пирензепина может быть меньше или равна 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 процентов от конечной концентрации по весу состава.

[0043] Согласно одному варианту реализации изобретения, пирензепин или его соль находится в форме дигидрохлоридной соли пирензепина.

[0044] В некоторых вариантах реализации концентрация соли дигидрохлорида пирензепина находится в диапазоне от 0,01 масс. % до 20,0 масс. %, или, например, в диапазоне от 0,5 масс. % до 15 масс. %, или в диапазоне от 1,0 масс. % до 10 масс. %, исходя из общего веса композиции. В других вариантах реализации концентрация соли дигидрохлорида пирензепина находится в диапазоне от 0,1 масс.% до 5,0 масс.%, или, например, в диапазоне от 0,25 масс.% до 3 масс.%, или от 1 масс.% до 2 масс.%, исходя из

общего веса композиции. В некоторых вариантах реализации концентрация соли дигидрохлорида пиренземина составляет приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20% от конечной концентрации по весу состава. В других вариантах реализации концентрация соли дигидрохлорида пиренземина может быть меньше или равна 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 процентов от конечной концентрации по весу состава.

[0045] Используемый в данном документе термин «невропатия» включает любую патологию или аномалию нервной ткани, вызывающую дисфункцию нерва. Нарушенная функция нерва или нервов может включать скорость прохождения импульса через нерв или может включать эктопическое возбуждение (возбуждение в отсутствие стимула) нерва, или может включать несоответствующее или неадекватное возбуждение нерва в ответ на раздражитель. Периферическая невропатия, упоминающаяся в данном документе, определяется как расстройство, возникающее в результате повреждения периферических нервов. Она может быть приобретенной, вызванной заболеваниями нервов или в результате системного заболевания.

[0046] Ряд факторов может вызывать, провоцировать или ассоциироваться с периферическими невропатиями, и в объем изобретения входят периферические невропатии, связанные с диабетом, инфекционными заболеваниями, токсическими агентами, химиотерапевтическими агентами, алкоголизмом, дефицитом питания, системными/метаболическими нарушениями, параличами, аутоиммунными нарушениями, наследственными и генетическими нарушениями, раком и опухолями, компрессионными невропатиями; сосудистыми/ишемическими невропатиями; моно- и полиневропатиями. Периферическая невропатия также может быть ассоциирована с эректильной дисфункцией. В дополнительных вариантах реализации периферическая невропатия проявляется как послеоперационное осложнение.

[0047] В диапазон термина невропатия/невропатии входят невропатии, связанные с такими заболеваниями, как: уремия; детская холестатическая болезнь печени; хроническая дыхательная недостаточность; алкоголь; множественная органная недостаточность; сепсис; гипоальбуминемия; синдром эозинофилии-миалгии; гипогликемия; дефицит витаминов или питательных веществ (например, дефицит витамина B12, дефицит витамина А, дефицит витамина Е, дефицит витамина B1); первичный

билиарный цирроз; гиперлипидемия; сенсорный периневрит; аллергический гранулематозный ангиит; ангиит гиперчувствительности; паралич Белла, гранулематоз Вегенера; ревматоидный артрит; системная красная волчанка; смешанное заболевание соединительной ткани; склеродермия; системные васкулитиды; острый туннельный синдром; пандисавтономия; гипотиреоз; хроническая обструктивная болезнь легких; акромегалия; мальабсорбция (спру, целиакия); карциномы (сенсорные, сенсомоторные, поздние и демиелинизирующие); лимфома (включая болезнь Ходжкина), полицитемия вера; множественная миелома (литический тип, остеосклеротическая или солитарная плазмацитома); тропические миелонейропатии; пернициозная анемия, синдром Чурга-Стросса; параличи черепных нервов; невропатия, вызванная лекарствами; промышленная нейропатия; лимфоматозная невропатия; миеломатозная невропатия, хроническая идиопатическая сенсорная невропатия; карциноматозная невропатия; острая болевая вегетативная невропатия; компрессионная невропатия; моно- и полинейропатии; или диабет.

[0048] Диабетическая невропатия является одной из наиболее распространенных форм диабетической периферической невропатии. Соответственно, в одном варианте воплощения диабетическая периферическая невропатия или диабетическая невропатия. Будет понятно, что диабетическая невропатия может быть диабетической или преддиабетической, связанной с диабетом 1 типа (инсулинозависимым), диабетом 2 типа (неинсулинозависимым) или обоими типами.

[0049] В других вариантах реализации периферическая невропатия индуцирована токсическим агентом, таким как лекарство, промышленный химикат или токсин из окружающей среды, или является его вторичным эффектом. Например, периферическая невропатия может быть вызвана химиотерапевтическим агентом, таким как паклитаксел (или другие производные таксана), алкалоидом, таким как винкристин или винбластин, соединениями платины, такими как цис-, карбо- и оксалиплатин, ингибиторы топоизомеразы, интеркаляторы, такие как блеомицин, или такие препараты, как хлорамфеникол, колхицин, дапсон, дисульфирам, амиодарон, золото, изониазид, мизонидазол, нитрофурантоин, пергексиллин, пропафенон, пиридоксин, фенитоин, симвастатин, такролимус, талидомид, циклофосфамид или зальцитабин, препарат, используемый для лечения инфекционных заболеваний, например стрептомицин,

диданозин или зальцитабин, или любой другой химически токсичный агент, такой как акриламид, мышьяк, дисульфид углерода, гексауглерод, свинец, ртуть, платина, фосфорорганические соединения, таллий или спирт. Некоторые другие препараты, которые могут вызвать периферическую нейропатию, включают:

- Антиалкогольные препараты (Дисульфирам)
- Противосудорожные препараты Фенитоин (Дилантин®)
- Онкологические препараты (Цисплатин)
- Винкристин
- Препараты для лечения сердца и кровяного давления (Амиодарон)
- Гидралазин
- Пергексиллин
- Препараты для борьбы с инфекциями (Метронидазол, Флагил®, фторхинолоны: ципрофлоксацин (Cipro®), гемифлоксацин (Factive®), левофлоксацин (Levaquin®), моксифлоксацин (Avelox®), норфлоксацин (Noroxin®) и офлоксацин (Floxin®)).
- Нитрофурантоин
- Талидомид
- Блокаторы TNF (Humira®)
- INH (изониазид)
- Препараты для лечения кожных заболеваний (Дапсон)

[0050] В другом воплощении периферическая невропатия, вызванная системным или метаболическим заболеванием, выбрана из группы, состоящей из диабетической или преддиабетической невропатии, приобретенной первичной демиелинизирующей невропатии, дистальной симметричной сенсорной полиневропатии, дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатии, васкулитической невропатии, инфекционной невропатии, идиопатической невропатии, иммуноопосредованной невропатии, невропатии, связанной с питанием, почечной или печеночной недостаточностью и паранеопластической невропатии.

[0051] В других вариантах реализации периферическая невропатия вызвана инфекцией или инфекционным заболеванием, таким как проказа, болезнь Лайма, ВИЧ или синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)-ассоциированная невропатия,

постполиомиелитный синдром, простой герпес и герпес зостер (он же опоясывающий лишай); гепатит В, гепатит С, ВИЧ, цитомегаловирус или дифтерия.

[0052] В одном варианте реализации иммуноопосредованная, например, приобретенная первичная демиелинизирующая невропатия, включает хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию (CIPD), синдром Гийена-Барре / острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (AIPD), саркоидоз; сосудистая/ишемическая невропатия (например, нодозный полиартериит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и синдром Сьогрена), целиакия (глютеновая болезнь), мультифокальная моторная невропатия (MNN) или периферическая невропатия, связанная с белковыми аномалиями (например, моноклональная гаммопатия, амилоидоз, криоглобулинемия, макроглобулинемия, POEMS).

[0053] В одном варианте воплощения компрессия, вызывающая периферическую невропатию, выбирается из группы, состоящей из синдрома запястного канала, локтевой невропатии в локте или запястье, общего малоберцового нерва в колене, большеберцового нерва в колене, амилоидоза и седалищного нерва.

[0054] Также в диапазон термина "невропатия/невропатии" входят наследственные или генетически приобретенные невропатии, включая атрофию малоберцовой мышцы (болезнь Шарко-Мари-Тута), наследственные амилоидные невропатии, наследственные сенсорные невропатии (тип I и тип II), порфирии или порфирическая невропатия, наследственная (невропатия) ответственность к параличу давления (HNPP), болезнь Фабри, адреномиелоневропатия, синдром Райли-Дея, нейропатия Дежерина-Соттаса (наследственная моторно-сенсорная невропатия-III), болезнь Рефсума, болезнь Рейно, включая синдром КРЕСТ. Болезнь Краббе, атаксия-телеангиэктазия, наследственная тирозинемия, анафалипопротеинемия, абеталипопротеинемия, гигантская аксональная невропатия, метахроматическая лейкодистрофия, глобоидноклеточная лейкодистрофия или атаксия Фридриха.

[0055] Составы и методы изобретения также могут быть использованы для лечения или профилактики невропатии, связанной или вызванной следующими заболеваниями, травмами или состояниями: общие невропатические состояния, такие как периферическая невропатия, фантомная боль конечностей, рефлекторно-симпатическая дистрофия, каузалгия, сирингомиелия, эректильная дисфункция и болезненный рубец;

специфические невралгии в любом участке тела; боль в спине; диабетическая невропатия; алкогольная невропатия; метаболическая невропатия; воспалительная невропатия; невропатия, вызванная химиотерапией; герпетическая невралгия; травматическая одонталгия; эндодонтическая одонталгия; синдром грудного выхода; шейная, грудная или поясничная радикулопатия с компрессией нерва; рак с иннервацией нерва; травматическо-авульсионные повреждения; мастэктомия, вызванная хирургическим вмешательством, боль при торакотомии; травма спинного мозга; инсульт; пережатие кожно-брюшного нерва; опухоли нервных тканей; арахноидит; боль в культе; фибромиалгия; региональные вывихи или растяжения; миофасциальная боль; псориатическая артропатия; полиартериит нодоза; остеомиелит; ожоги с повреждением нервов; обморожения или другие экологически обусловленные невропатии, болевые синдромы, связанные со СПИДом; заболевания соединительной ткани, такие как системная красная волчанка, системный склероз, полимиозит и дерматомиозит; воспалительные заболевания, такие как острое воспаление (напр.например, травма, хирургическое вмешательство и инфекционное заболевание) или хроническое воспаление (например, артрит и подагра).

[0056] В контексте данного документа, термин "носитель" или "транспортировщик" относится к материалу-носителю, подходящему для местного введения лекарственного средства, и включает любой такой материал, известный в данной области, например, любую жидкость, гель, растворитель, жидкий разбавитель, солюбилизатор или тому подобное, который не взаимодействует с другими компонентами композиции пагубным образом. Некоторые носители или наполнители могут быть выбраны из воды, нефтяных углеводов, жирных кислот, эфиров жирных кислот, жирных спиртов, эфиров жирных спиртов, эфиров жирных спиртов, C2-C8 линейных или разветвленных, насыщенных или ненасыщенных спиртов, полиолов, ароматических спиртов, эфиров алкиленгликолей, эфиров алкиленгликолей, природных восков и силиконов или их смесей. Примеры подходящих носителей можно найти в Martindale - The complete drug reference, 38th edition, Pharmaceutical Press 2014.

[0057] В одном варианте реализации состав включает наполнитель или носитель, содержащий растворитель с низкой летучестью и полиэфирное поверхностно-активное вещество. В одном варианте воплощения низколетучий растворитель представляет собой органический растворитель, такой как диметилсульфоксид (ДМСО). В одном варианте

воплощения, альтернативно или дополнительно к предыдущему варианту воплощения, полиэфирное поверхностно-активное вещество представляет собой алкиловый эфир полиэтиленгликоля.

[0058] В одном воплощении носитель или наполнитель выбирают из жирных кислот, эфиров жирных кислот, жирных спиртов, эфиров жирных спиртов, эфиров жирных спиртов, C2-C8 линейных или разветвленных, насыщенных или ненасыщенных спиртов, полиолов, ароматических спиртов, эфиров алкиленгликолей, эфиров алкиленгликолей и природных или их смесей.

[0059] Фармацевтические композиции для местного применения согласно изобретению могут дополнительно включать другие известные фармацевтически и/или косметически приемлемые добавки, такие как, например, антираздражители, антиоксиданты, буферные агенты (агенты, регулирующие pH), хелатирующие агенты, смягчающие вещества, консервирующие агенты, солюбилизующие агенты, загущающие агенты, смачивающие агенты и тому подобное, или их смеси.

[0060] В некоторых вариантах реализации изобретения для увеличения массового медианного аэродинамического диаметра (ММАД) с целью улучшения растворимости активного ингредиента в системе можно использовать компоненты с низкой летучестью. В некоторых вариантах реализации изобретения компонент с низкой летучестью обычно имеет высокую температуру кипения (например, в диапазоне 150°C-250°C) и/или низкое давление пара (например, давление пара при 25°C ниже 0,1 кПа или ниже 0,05 кПа). Примеры компонентов с низкой летучестью включают, но не ограничиваются ими: сложные эфиры, такие как изопропилмиристат, аскорбилмиристат, эфиры токоферола; гликоли, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин; и поверхностно-активные агенты, такие как насыщенные органические карбоновые кислоты (например, лауриновая, миристиновая, стеариновая кислоты) и ненасыщенные карбоновые кислоты (например, олеиновая или аскорбиновая кислота). Примеры включают N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO) или диметилацетамид (DMAc), или 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), диметилацетамид, диметилформаид (DMF), гексаметилфосфотриамид (HMPT), этиленгликоль, полиэтиленгликоль, ксилол, пропиленгликоль, пирролидон, глицерин, 1,4-диоксан, триэтаноламин или их смеси. изопропилмиристат, миглиол или глицерин.

[0061] Низколетучий растворитель может составлять от 0,1 до 60% масс/об, от 1 до 50% масс/об или от 10 до 40% масс/об по весу.

[0062] Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы для формирования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются этим, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. То есть может быть использована смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, может быть использована смесь липофильных поверхностно-активных веществ или может быть использована смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

[0063] Одним из поверхностно-активных веществ может быть форма натриевой соли соединения, которая может включать форму моноватриевой соли. Подходящие поверхностно-активные вещества на основе натриевой соли могут быть выбраны на основе желательных свойств, включая высокую скорость полимеризации, малый размер частиц, пригодных для доставки, хороший выход полимеризации, стабильность, включая стабильность при замораживании-размораживании и хранении, улучшенные свойства поверхностного натяжения и смазывающие свойства.

[0064] Поверхностно-активное вещество может быть любым подходящим нетоксичным соединением, которое не вступает в реакцию с лекарственным средством и существенно снижает поверхностное натяжение между лекарственным средством, наполнителем и местом введения. Поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими: олеиновую кислоту, доступную под торговыми названиями Mednique 6322 и Emersol 6321 (от Cognis Corp, Цинциннати, Огайо); цетилпиридиний хлорид (от Arrow Chemical, Inc. Westwood, N.J.); соевый лецитин под торговым названием Epikuron 200 (от Lucas Meyer Decatur, Ill.); полиоксиэтилен(20) сорбитан монолаурат под торговым названием Tween 20 (от ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Del.); полиоксиэтилен(20) сорбитан моностеарат под торговым названием Tween 60 (от ICI); полиоксиэтилен(20) сорбитан моноолеат под торговым названием Tween 80 (от ICI); полиоксиэтилен (10) стеариловый эфир под торговым названием Brij 76 (от ICI); полиоксиэтилен (2) олеиловый эфир под торговым названием Brij 92 (от ICI); полиоксиэтилен-полиоксипропилен-этилендиаминовый блок-сополимер, доступный под торговым названием Tetronic 150 R1

(от BASF); полиоксипропилен-полиоксиэтиленовые блок-сополимеры, доступные под торговыми названиями Pluronic L-92, Pluronic L-121 end Pluronic F 68 (от BASF); этоксилят касторового масла, доступный под торговым названием Alkasurf CO-40 (от Rhone-Poulenc Mississauga Ontario, Canada); и их смеси.

[0065] Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество обычно имеет значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) по меньшей мере 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества обычно имеют значение HLB около или менее 10. Эмпирическим параметром, используемым для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, является гидрофильно-липофильный баланс (значение ГЛБ). Поверхностно-активные вещества с более низким значением ГЛБ являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, в то время как поверхностно-активные вещества с более высоким значением ГЛБ являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах. Гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно считаются соединения, имеющие значение ГЛБ более 10, а также анионные, катионные или цвиттерионные соединения, для которых шкала HLB обычно не применяется. Аналогично, липофильные (т.е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение ГЛБ, равное или меньше примерно 10. Однако значение ГЛБ поверхностно-активного вещества является лишь приблизительным ориентиром, обычно используемым для составления промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

[0066] Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть как ионными, так и неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, соли алкиламмония; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли эфиров жирных кислот карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и ди-ацетилированные эфиры винной кислоты моно- и

диглицеридов; сукцинизированные моно- и диглицериды; эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

[0067] В рамках вышеупомянутой группы ионные поверхностно-активные вещества включают, в качестве примера: лецитины, лизолецитины, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли эфиров жирных кислот карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилизированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинизированные моно- и диглицериды; эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

[0068] Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерола, лизофосфатидной кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, лактиловых эфиров жирных кислот, стеароил-2-лактилата, стеароил лактилата, сукцинизированных моноглицеридов, моно-/диацетилизированных эфиров винной кислоты моно-/диглицеридов, эфиров лимонной кислоты моно-/диглицеридов, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, миристата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терацилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов, а также их солей и смесей .

[0069] Гидрофильные неионогенные поверхностно-активные вещества могут включать, но не ограничиваются ими, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроглицериды; полиоксиалкиленовые алкиловые эфиры, такие как полиэтиленгликолевые алкиловые эфиры; полиоксиалкиленовые алкилфенолы, такие как полиэтиленгликолевые алкилфенолы; эфиры жирных кислот полиоксиалкиленалкилфенолов, такие как моноэфиры жирных кислот полиэтиленгликоля и диэфиры жирных кислот полиэтиленгликоля; эфиры жирных кислот полиэтиленгликоля глицерина; эфиры жирных кислот полиглицерина; эфиры жирных кислот полиоксиалкиленсорбитана, такие как эфиры жирных кислот полиэтиленгликоля сорбитана; гидрофильные продукты переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных

растительных масел, жирных кислот и стеролов; полиоксиэтиленовые стеролы, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; полиоксиэтилен-полиоксипропиленовые блок-сополимеры; и их смеси; эфиры жирных кислот сорбитана полиэтиленгликоля и гидрофильные продукты перэтерификации полиола с по крайней мере одним членом группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может быть глицерином, этиленгликолем, полиэтиленгликолем, сорбитом, пропиленгликолем, пентаэритритом или сахаридом.

[0070] Другие гидрофильно-неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерил триолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицерил лаурат, ПЭГ-30 глицерил лаурат, ПЭГ-20 глицерил стеарат, ПЭГ-20 глицерил олеат, ПЭГ-30 глицерил олеат, ПЭГ-30 глицерил лаурат, ПЭГ-40 глицерил лаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капрат/каприлат глицериды, ПЭГ-8 капрат/каприлат глицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фито стерол, ПЭГ-30 соевый стерол, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитан олеат, ПЭГ-80 сорбитан лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, РОЕ-23 лауриловый эфир, РОЕ-10 олеиловый эфир, РОЕ-20 олеиловый эфир, РОЕ-20 стеариловый эфир, токоферил PEG-100 сукцинат, PEG-24 холестерин, полиглицерил-10олеат, Твин 40, Твин 60, моностеарат сахарозы, Kolliphor® HS 15, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, PEG 10-100 нонилфенольный ряд, PEG 15-100 октилфенольный ряд, и полуксамеры.

[0071] Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, только в качестве примера: жирные спирты; эфиры жирных кислот глицерина; ацетилированные эфиры жирных кислот глицерина; эфиры жирных кислот низших спиртов; эфиры жирных кислот пропиленгликоля; эфиры жирных кислот сорбитана; эфиры жирных кислот сорбитана полиэтиленгликоля; стеролы и производные стеролов;

полиоксиэтилированные стеролы и производные стеролов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; эфиры сахара; эфиры сахара; производные молочной кислоты моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стерина; маслорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В этой группе липофильные поверхностно-активные вещества включают эфиры жирных кислот глицерина, эфиры жирных кислот пропиленгликоля и их смеси, или являются гидрофобными продуктами переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

[0072] Поверхностно-активные вещества могут использоваться в любой рецептуре изобретения, если их использование не противоречит другим требованиям. В некоторых вариантах реализации изобретения желательно не использовать поверхностно-активные вещества или использовать ограниченные классы поверхностно-активных веществ. Составы для местного применения в соответствии с изобретением могут не содержать или практически не содержать поверхностно-активного вещества, т.е. содержать менее чем приблизительно 0,0001% по весу поверхностно-активных веществ. Это особенно верно, если используется кромон, как описано выше. Однако при желании составы могут содержать поверхностно-активные агенты, обычно используемые в составах для местного применения, такие как олеиновая кислота, лецитин, сорбитан триолеат, цетилпиридиний хлорид, бензалконий хлорид, полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат, полиоксиэтилен (20) сорбитан моностеарат, полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат, блок-сополимеры полиоксипропилен/полиоксиэтилен, блок-сополимеры полиоксипропилен/полиоксиэтилен/этилендиамин, этоксилированное касторовое масло и тому подобное, где доля поверхностно-активных агентов, если они присутствуют, может составлять от около 0.0001 до 1% по весу, в частности, от 0,001 до 0,1% по весу, исходя из общего состава. Другие подходящие поверхностно-активные вещества/эмульгаторы известны специалистам в данной области и перечислены в Международном словаре и справочнике косметических ингредиентов CTFA, том 2, 7-е издание (1997).

[0073] Другие подходящие водные растворители включают, но не ограничиваются ими, раствор Рингера и изотонический хлорид натрия. Водные суспензии

могут включать суспендирующие агенты, такие как производные целлюлозы, альгинат натрия, поливинилпирролидон и камедь трагаканта, и смачивающий агент, такой как лецитин. Подходящие консерванты для водных суспензий включают этил- и н-пропил-п-гидроксibenзоат.

[0074] Подходящими нефтяными углеводородами, т.е. минеральными маслами, парафинами и восками из нефти в соответствии с настоящим изобретением, являются: твердый парафин, жидкий парафин (Liquid Petrolatum или Paraffinum Liquidum), легкий жидкий парафин (Light Liquid Petrolatum или Paraffinum Perliquidum), белый мягкий парафин (White Petrolatum), желтый мягкий парафин (Yellow Petrolatum), макрокристаллические парафины (которые представляют собой смеси, состоящие в основном из насыщенных углеводородов C18-C30 и меньшего количества изо-алканов и циклоалканов с молекулярной массой от 250 до 450 г/моль и, хотя они являются твердыми веществами при комнатной температуре, они имеют низкие температуры плавления, обычно от 40°C до 60°C), микрокристаллические парафины (состоят из соединений C40-C55, которые содержат, помимо обычных углеводородов, большое количество изо-алканов и нафтеннов с длинными алкильными боковыми цепями, изоалканы образуют микрокристаллы, микрокристаллические парафины имеют среднюю молекулярную массу от 500 до 800 г/моль, являются твердыми при комнатной температуре и имеют температуру плавления от 60°C до 90°C), или их смеси. Примерами нефтяных углеводородов являются твердый парафин, жидкий парафин, светлый жидкий парафин, белый мягкий парафин или их смеси, например, жидкий парафин, белый мягкий парафин или их смеси.

[0075] Подходящими жирными кислотами в соответствии с настоящим изобретением являются C8-C24 карбоновые кислоты, насыщенные или ненасыщенные, очищенные или синтетические, из растительных и животных жиров и масел, такие как 2-этилгексановая кислота, арахидовая кислота, арахидоновая кислота, бегеновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, кислота касторового масла, кокосовая кислота, кукурузная кислота, кислота хлопкового семени, элаидиновая кислота, эруковая кислота, гадолеиновая кислота, изостеариновая кислота, лауриновая кислота, линолевая кислота, линоленовая кислота, льняная кислота, миристиновая кислота, олеиновая кислота, олеин, оливковая кислота, оливковые выжимки, пальмовая кислота, пальмоядровая кислота, пальмитиновая кислота (цетиловая кислота), пальмитолеиновая

кислота, арахисовая кислота, пеларгоновая кислота, петроселиновая кислота, рапсовая кислота, кислота рисовых отрубей, рицинолевая кислота, сафлоровая кислота, соевая кислота, стеариновая кислота, кислота семян подсолнечника, кислота таллового масла, таловая кислота, ундекановая кислота, ундециленовая кислота, кислота зародышей пшеницы или их смеси.

[0076] Сложные эфиры жирных кислот, используемые в данном документе, представляют собой ковалентные соединения, образованные между жирными кислотами, как описано выше, и любым подходящим спиртом. Подходящие сложные эфиры жирных кислот в соответствии с настоящим изобретением могут быть выбраны из (i) жиров и масел, (ii) алкиловых эфиров жирных кислот, (iii) алкоксилированных эфиров жирных кислот и (iv) сорбитановых эфиров жирных кислот- (i) Жиры и масла представляют собой глицериловые эфиры жирных кислот (триглицеридов), обычно содержащихся в животных и растительных тканях, включая те, которые были гидрогенизированы для уменьшения или устранения ненасыщенности. Также сюда входят синтетически приготовленные эфиры глицерина и жирных кислот (моно-, ди- и триглицеридов). Жирные кислоты, этерифицирующие различные позиции глицерина, могут быть различными, что приводит к большому количеству возможных комбинаций, включая позиционные комбинации. Положение различных жирных кислот в природных триглицеридах не является случайным, а зависит от происхождения жира. Более простыми триглицеридами являются те, которые состоят из единственной жирной кислоты. Глицериловые эфиры жирных кислот могут быть выгодно выбраны, например, из группы, состоящей из синтетических, полусинтетических и натуральных масел, как, например, животные жиры и масла, такие как коровье сало, свиное сало, костный жир, жиры и масла водных животных (рыбы, такие как сельдь, треска или сардина; китообразные и др.); растительные жиры и масла, такие как масло авокадо, миндальное масло, масло лесного ореха, пальмовое масло бабассу, масло бурачника, арахисовое масло, масло канола, конопляное масло, масло молочного чертополоха, сафлоровое масло, масло чужы, кокосовое масло, рапсовое масло, масло черного тмина, масло зародышей пшеницы, подсолнечное масло, льняное масло, масло ореха макадамии, кукурузное масло, масло грецкого ореха, оливковое масло и его побочные продукты, такие как масло оливковых выжимок, пальмовое масло и его фракции, такие как пальмовый олеин и пальмовый стеарин, масло примулы вечерней, масло шиповника, касторовое масло, масло

рисовых отрубей, масло абрикосовых косточек, хлопковое масло, тыквенное масло, пальмоядровое масло и его фракции, такие как пальмоядровый олеин и пальмоядровый стеарин, масло виноградных косточек, кунжутное масло, соевое масло, масло какао, масло ши и тому подобное. Другими примерами сложных эфиров глицерила являются глицерил монобегенат, глицерил дибегенат, глицерил моноолеат, глицерил диолеат, глицерил моностеарат, глицерил дистеарат, глицерил монопальмитостеарат и глицерил дипальмитостеарат. (ii) Алкиловые сложные эфиры жирных кислот представляют собой сложные эфиры жирных кислот, описанных выше, и линейных или разветвленных, насыщенных или ненасыщенных спиртов C1-C30, этиленгликоля или пропиленгликоля. Эти сложные эфиры жирных кислот могут быть преимущественно выбраны из группы, состоящей из изопропил миристата, изопропил пальмитата, изопропил стеарата, изопропил олеата, н-бутил стеарата, н-гексил лаурата, н-децил олеата, изооктил стеарата, изононил стеарата, изононил изононаноата, 2-этилгексил лаурата, 2-этилгексил пальмитата, 2-этилгексил кокоат, 2-гексилдецил стеарат, 2-этилгексил изостеарат, 2-октилдодецил пальмитат, цетил пальмитат, олеил олеат, олеил эрукат, эруцил олеат, эруцил эрукат, пропиленгликоль монокаприлат, пропиленгликоль дикаприлат, пропиленгликоль монопальмитостеарат, пропиленгликоль моностеарат, пропиленгликоль альгинат, этиленгликоля монопальмитостеарат, этиленгликоля моностеарат, а также синтетические, полусинтетические и природные смеси таких эфиров, например, масло жожоба (природная смесь эфиров моновенасыщенных монокарбоновых кислот с цепью C18-C24 с также моновенасыщенными моноспиртами и с длинной цепью C10-C24).

[0077] Алкоксилированные сложные эфиры жирных кислот образуются при реакции жирной кислоты с алкиленоксидом или с предварительно сформированным полимерным эфиром. Полученный продукт может быть моноэфиром, диэфиром или их смесью, в зависимости от условий реакции. Типичные представители включают ПЭГ-6 изостеарат, ПЭГ-2 стеарат, ПЭГ-4 стеарат, ПЭГ-8 стеарат, ПЭГ-12 стеарат, ПЭГ-20 стеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-50 стеарат, ПЭГ-100 стеарат и ППГ-17 диолеат. (iv) Эфиры жирных кислот сорбитана представляют собой продукт реакции этерификации сорбитана и одной или нескольких жирных кислот, как определено выше. Примеры подходящих сложных эфиров жирных кислот сорбитана включают монолаурат сорбитана, моноолеат сорбитана, монопальмитат сорбитана, моностеарат сорбитана, сесквиолеат сорбитана, триолеат

сорбитана и тристеарат сорбитана, а также полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 65, полисорбат 80 или полисорбат 85.

[0078] Подходящими жирными спиртами в соответствии с данным изобретением являются C6-C24 спирты из растительных и животных жиров и масел, такие как 2-октилдодеканол, 2-этилгексаноиловый спирт, арахидиловый спирт, бехениловый спирт, каприловый спирт, капроиловый спирт, каприновый спирт, спирт касторового масла, цетераиловый спирт, пальмитиловый (цетиловый) спирт, кокосовый спирт, хлопковый спирт, дециловый спирт, элаидиловый спирт, эрутиловый спирт, гадолеиловый спирт, изостеариловый спирт, лауриловый спирт, линолевый спирт, льняной спирт, миристиловый спирт, олеиновый спирт, оливковый спирт, оливковый спирт, пальмовый спирт, пальмоядровый спирт, пальмитоиловый спирт, петроселиновый спирт, рапсовый спирт, рицинолеиловый спирт, сафлоровый спирт, соевый спирт, стеариловый спирт, подсолнечный спирт, талловый спирт, таловый спирт, тридециловый спирт или их смеси технического качества, например, цетостеариловый спирт.

[0079] Подходящие эфиры жирных спиртов в соответствии с настоящим изобретением представляют собой эфиры, образованные в результате реакции жирного спирта, как определено выше, с алкиленоксидом, как правило, этиленоксидом или пропиленоксидом. Эфиры жирных спиртов могут быть преимущественно выбраны из группы, состоящей из цет-20, изостеарет-10, мирет-10, лаурет-16, олет-16, полиоксил 6 цетостеариловый эфир, полиоксил 20 катостеариловый эфир, полиоксил 25 цетостеариловый эфир, полиоксил 2 цетиловый эфир, полиоксил 10 цетиловый эфир, полиоксил 20 цетиловый эфир, полиоксил 4 лауриловый эфир, полиоксил 9 лауриловый эфир, полиоксил 23 лауриловый эфир, полиоксил 2 олеиловый эфир, полиоксил 10 олеиловый эфир, полиоксил 20 олеиловый эфир, полиоксил 2 стеариловый эфир, полиоксил 10 стеариловый эфир, полиоксил 21 стеариловый эфир или полиоксил 100 стеариловый эфир.

[0080] Подходящие эфиры жирных спиртов являются продуктом реакции жирного спирта, как определено выше, и линейной или разветвленной, насыщенной или ненасыщенной C1-C5 карбоновой кислоты. Примерами сложных эфиров жирных спиртов являются лаурилацетат, миристилацетат, цетилацетат, стеарилацетат и стеарилпропионат.

[0081] Подходящие ароматические спирты согласно настоящему изобретению могут быть выбраны из (i) арилалканолов, (ii) арилоксиалканолов (гликолевых моноарилловых эфиров) и (iii) олигоалканоловых ариловых эфиров. Используемые согласно изобретению (i) арилалканолы имеют формулу $Ar-(CHR)_n-OH$, где R независимо представляет собой H или C1-C6 алкил, причем n является целым числом, например, от 1 до 10, или, например, от 1 до 6, или 1, 2, 3 или 4. Группа Ar может представлять собой замещенную или незамещенную арильную группу, например, фенил или нафтил. Примерами арилалканолов являются бензиловый спирт, 3-фенилпропан-1-ол, фенетиловый спирт, вератриловый спирт (3,4-диметоксифенилметилловый спирт) и 2-метил-1-фенил-2-пропанол. Арилоксиалканолы (ii), используемые согласно изобретению, имеют формулу $Ar-O-(CHR)_n-OH$, где R независимо представляет собой H или C1-C6 алкил, причем n является целым числом, например, от 2 до 10, или от 2 до 6, или 2 или 3. Группа Ar может представлять собой замещенную или незамещенную арильную группу, например, фенил или нафтил. Примерами арилоксиалканолов, используемых согласно изобретению, являются феноксиэтанол, 1-феноксипропан-2-ол, 2-феноксипропан-1-ол, 3-феноксипропан-1-ол или их смеси. Олигоалканоловые ариловые эфиры (iii) включают, например, феноксидиэтанол, триэтанол и олигоэтанол, а также феноксидипропанол, трипропанол и олигопропанол.

[0082] Подходящие полиолы согласно данному изобретению включают водорастворимые полиолы, такие как полигидрические спирты с двумя или более гидроксильными группами в молекуле. Конкретные примеры могут включать этиленгликоль, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, 1,4-бутиленгликоль, гексилгликоль, дипропиленгликоль, глюкозу, фруктозу, галактозу, маннозу, рибозу, эритрозу, мальтозу, мальтитозу, мальтотриозу, сахарозу, ксилит, сорбит, треитол, эритрит, глицерин, полиглицерин и крахмальные спирты. Примерами полиолов являются этиленгликоль, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, 1,4-бутиленгликоль, дипропиленгликоль, гексилгликоль, глицерин, полиглицерин и их смеси.

[0083] Подходящие сложные эфиры алкиленгликоля представляют собой сложные эфиры этиленгликоля или пропиленгликоля с C6-C24 жирными кислотами, определенными выше. Сложные эфиры алкиленгликоля могут быть выгодно выбраны из группы, состоящей из монопальмитостеарата этиленгликоля, моностеарата этиленгликоля,

монокаприлата пропиленгликоля, дикаприлата пропиленгликоля, дикаприлокапрата пропиленгликоля, монопальмитостеарата пропиленгликоля, моностеарата пропиленгликоля или альгината пропиленгликоля.

[0084] Подходящие эфиры алкиленгликоля представляют собой полимеры этиленоксида (монометиловый эфир полиэтиленгликоля) или пропиленоксида (монометиловый эфир полипропиленгликоля). Алкиленгликолевые эфиры могут быть выгодно выбраны из группы, состоящей из PEG 200, PEG 400, PEG 540, PEG 600, PEG 900, PEG 1000, PEG 1450, PEG 1540, PEG 2000, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 4600, PEG 8000, PPG-9, PPG-10, PPG-17, PPG-20, PPG-26, PPG-30 или PPG-55.

[0085] Подходящими натуральными восками в соответствии с настоящим изобретением являются канделильский воск, карнаубский воск, японский воск, воск эспарто, пробковый воск, воск гуарумы, рисовый воск, воск сахарного тростника, воск нахикуры, монтановый воск, пчелиный воск, воск шеллак, спермацет, шерстяной ланолин (воск), Уропигиальный жировой воск, церезиновые воски, торфяные воски, озокерит, а также химически модифицированные воски (твердые воски), например, эфиры монтанового воска, воски, полученные в процессе Фишера-Тропша, гидрогенизированные воски жожоба и синтетические воски.

[0086] Силиконы, подходящие в соответствии с данным изобретением, представляют собой циклические и/или линейные силиконы, которые могут быть найдены в виде мономеров, обычно характеризующихся структурными элементами, такими как: где атомы кремния могут быть замещены алкильными или арильными радикалами, одинаковыми или различными, представленными здесь обычно группами R1-R4.

[0087] Линейные силиконы с силоксановыми единицами, подходящие согласно данному изобретению, обычно характеризуются структурными элементами, такими как: где атомы кремния могут быть замещены алкильными или арильными радикалами, одинаковыми или разными, представленными здесь в общем случае группами R1-R4 (то есть число различных радикалов необязательно ограничено 4), *m* может принимать значения от 2 до 200.000.

[0088] Циклические силиконы, подходящие согласно данному изобретению, обычно характеризуются структурными элементами, такими как: где атомы кремния могут быть замещены алкильными или арильными радикалами, одинаковыми или различными,

представленными здесь, как правило, группами R1-R4 (то есть число различных радикалов не обязательно ограничено 4), n может принимать значения от 3/2 до 20. Дробные значения n указывают на то, что в кольце может присутствовать нечетное количество силоксановых групп. Конкретные примеры включают циклический метилсилоксан, имеющий формулу $[(CH_3)_2SiO]_x$, в которой x составляет 3-6, или короткоцепочечные линейные метилсилоксаны, имеющие формулу $((CH_3)_2SiO[(CH_3)_2SiO]_ySi(CH_3)_3$, в которой y составляет 0-5.

[0089] Некоторые подходящие циклические метилсилоксаны включают гексаметилциклотрисилоксан (D3), твердое вещество с температурой кипения 134°C и формулой $[(Me_2)SiO]_3$; октаметилциклотетрасилоксан (D4) с температурой кипения 176°C, вязкостью 2,3 мм²/с и формулой $[(Me_2)SiO]_4$; декаметилциклопентасилоксан (D5) (циклометикон) с температурой кипения 210°C, вязкостью 3,87 мм²/с и формулой $[(Me_2)SiO]_5$; и додекаметилциклогексасилоксан (D6) с температурой кипения 245°C, вязкостью 6,62 мм²/с и формулой $[(Me_2)SiO]_6$.

[0090] Некоторые подходящие короткие линейные метилсилоксаны включают гексаметилдисилоксан (MM) с температурой кипения 100°C, вязкостью 0-65 мм²/с и формулой Me_3SiOMe_3 ; октаметилтрисилоксан (MDM) с температурой кипения 152°C, вязкостью 1,04 мм²/с и формулой $Me_3SiOMe_2SiOSiMe_3$; декаметилтетрасилоксан (MD2M) с температурой кипения 194°C, вязкостью 1.53 мм²/с, и формула $Me_3SiO(Me_2SiO)_2SiMe_3$; додекаметилпентасилоксан (MD3M) с температурой кипения 229°C, вязкостью 2,06 мм²/с, и формула $Me_3SiO(Me_2SiO)_3SiMe_3$; тетрадекаметилгексасилоксан (MD4M) с температурой кипения 245°C, вязкостью 2.63 мм²/с и формулой $Me_3SiO(Me_2SiO)_4SiMe_3$; и гексадекаметилгептасилоксан (MD5M) с температурой кипения 270°C, вязкостью 3,24 мм²/с и формулой $Me_3SiO(Me_2SiO)_5SiMe_3$.

[0091] Кроме того, длинноцепочечные линейные силоксаны, такие как фенилтриметикон, бис(фенилпропил)диметикон, диметикон, диметиконол, циклометикон (октаметилциклотетрасилоксан), гексаметилциклотрисилоксан, поли(диметилсилоксан), цетилдимотикон и бехеноксид диметикон, также включены в состав.

[0092] Кроме того, смеси циклометикона и изотридецил изононаноата и циклометикона и 2-этилгексил изостеарата также являются подходящими силиконами согласно изобретению.

[0093] Хотя это не имеет решающего значения, разведение и/или формулирование активных ингредиентов описанных здесь композиций в физиологически приемлемом средстве для местного применения может быть важным и полезным для обеспечения конечной концентрации дозы. Композиции могут поставляться в твердой, полутвердой или жидкой форме, включая таблетки, капсулы, порошки, жидкости и суспензии. Таким образом, описанные здесь композиции могут включать концентрированные формы для последующего разведения перед использованием или продажей. Композиции могут включать любые физиологически приемлемые топоческие эксципиенты, включая, но не ограничиваясь ими, гели, лосьоны, кремы, мази и жидкости, как более подробно описано в настоящем документе. Состав для местного применения согласно изобретению может быть представлен в форме крема, геля, олеогеля, мази, пасты, суспензии, лосьона, пены, спрея, аэрозоля или раствора. В одном варианте осуществления изобретение может быть в форме крема, мази или лосьона, шампуня или мыла, другого местного или дерматологического средства.

[0094] Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Центр по оценке и исследованию лекарственных средств (CDER) Руководство по стандартам данных, лекарственная форма (версия 08) определяет мазь как "полутвердую лекарственную форму, обычно содержащую менее 20% воды и летучих веществ и более 50% углеводов, восков или полиолов в качестве носителя, которая обычно предназначена для наружного нанесения на кожу или слизистые оболочки".

[0095] Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Центр по оценке и исследованию лекарственных средств (CDER) Руководство по стандартам данных, дозировочная форма (версия 08) определяет крем как "эмульсионную, полутвердую лекарственную форму, обычно содержащую более 20% воды и летучих веществ и/или менее 50% углеводов, восков или полиолов в качестве транспортного средства, которая обычно предназначена для наружного нанесения на кожу или слизистые оболочки".

[0096] Фармацевтические композиции для местного применения согласно изобретению могут дополнительно включать другие известные фармацевтически и/или косметически приемлемые добавки, такие как, например, антираздражители, антиоксиданты, буферные агенты (агенты, регулирующие pH), хелатирующие агенты,

смягчающие вещества, агенты, усиливающие проникновение, консервирующие агенты, соллюбилизирующие агенты, загущающие агенты, смачивающие агенты и тому подобное, или их смеси.

[0097] Примерами подходящих противораздражающих средств являются алоэ вера, ромашка, альфа-бисаболол, экстракт колы нитиды, экстракт зеленого чая, масло чайного дерева, экстракт соссюреи, батилловый спирт (α -октадецилглицерилловый эфир), селахилловый спирт (α -9-октадеценилглицерилловый эфир), химилловый спирт (α -гексадецилглицерилловый эфир), пантенол, аллантоин, кофеин или другие ксантины, глицирризиновая кислота и ее производные, а также их смеси.

[0098] Используемые антиоксиданты могут быть любыми антиоксидантами, которые подходят или являются обычными для косметического и/или дерматологического применения. Подходящие антиоксиданты могут включать вещества из группы, состоящей из аминокислот (например, глицин, гистидин, тирозин, триптофан) и их производных, имидазолов (например, урокановая кислота) и их производных, пептидов, таких как D,L-карнозин, D-карнозин, L-карнозин и их производные (например, ансерин), каротиноидов, каротинов (например, каротин), каротиноидов и их производных (например, ансерин). например, ансерин), каротиноиды, каротины (например, α -каротин, β -каротин, ликопин) и их производные, липоевая кислота и ее производные (например, дигидролипоевая кислота), ауротиоглюкоза, пропилтиоурацил и другие тиолы (например, тиоредоксин, глутатион, цистеин, цистин, цистамин и гликозил, N-ацетил, метил, этил, пропил, амил, бутил и лаурил, пальмитоил, олеил, γ -линолеил, холестерил и глицерилловые эфиры) и их соли, дилаурил тиодипропионат, дистеарил тиодипропионат, тиодипропионовая кислота и их производные (сложные эфиры, эфиры, пептиды, липиды, нуклеотиды, нуклеозиды и соли) и сульфоксиминовые соединения (например, например, бутионинсульфоксимины, гомоцистеинсульфоксимин, бутионинсульфоны, пента-, гекса-, гептатионинсульфоксимин) в очень малых переносимых дозах (например, от пмоль до мкмоль/кг), а также (металлические) хелатирующие агенты (например, α -гидроксигирные кислоты, пальмитиновая кислота, фитиновая кислота, лактоферрин), α -гидроксигирные кислоты (например, лимонная кислота, молочная кислота, яблочная кислота), гуминовые кислоты, желчные кислоты, экстракты желчи, билирубин, биливердин, ЭДТА, ЭГТА и их производные, ненасыщенные жирные кислоты и их производные (например, γ -

линоленовая кислота, линолевая кислота, олеиновая кислота), фолиевая кислота и ее производные, убихинон и убихинол и их производные, витамин С и его производные (например, аскорбил пальмитат, Mg аскорбил фосфат, аскорбил ацетат), токоферолы и их производные (например, витамин Е ацетат), а также кониферилбензоат бензоина, рутиновая кислота и ее производные, феруловая кислота и ее производные, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксанизол, нордигидрогуаяковая смоляная кислота, нордигидрогуаяретовая кислота, тригидроксibuтирофенон, мочева кислота и ее производные, манноза и ее производные, цинк и его производные (например, например, ZnO, ZnSO₄), селен и его производные (например, метионин селена), стилбены и их производные (например, оксид стилбена, оксид транс-стильбена) и производные (соли, эфиры, эфиры, сахара, нуклеотиды, нуклеозиды, пептиды и липиды) указанных активных ингредиентов, которые подходят согласно изобретению.

[0099] Можно использовать любые фармацевтически приемлемые буферные агенты для регулирования pH топических фармацевтических композиций согласно изобретению в пределах приемлемого диапазона для местного применения, например, в диапазоне от 3,0 до 6,0, или в диапазоне от 3,5 до 5,0. Например, включение в композицию фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная, лимонная, фумаровая, фосфорная, соляная, молочная или азотная кислоты или т.п., или их смеси. Следует также понимать, что некоторые композиции изобретения могут иметь pH в желаемом диапазоне без включения специально предназначенного для этой цели агента, регулирующего pH. Обычно, однако, для достижения желаемого pH в композиции присутствует кислотная буферная система. Кислотная буферная система включает в себя подкислитель и буферный агент. Подходящие подкислители известны специалистам в данной области и иллюстративно включают уксусную, лимонную, фумаровую, соляную, фосфорную, молочную и азотную кислоты и тому подобное, а также их смеси. Подходящие буферные агенты также известны специалистам в данной области и иллюстративно включают метафосфат калия, фосфат калия, фосфат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия и тому подобное, а также их смеси.

[0100] Подходящие смягчающие вещества, которые могут быть использованы в композиции настоящего изобретения, включают, например, додекан, сквалан, холестерин, изогексадекан, изононил изононаноат, эфиры ППГ, петролатум, ланолин, сафлоровое

масло, касторовое масло, кокосовое масло, хлопковое масло, пальмоядровое масло, пальмовое масло, арахисовое масло, соевое масло, эфиры карбоновых кислот полиолов, их производные, и тому подобное, и их комбинации.

[0101] В одном аспекте фармацевтическая композиция для местного применения или трансдермального введения антагониста(ов) мускариновых ацетилхолиновых рецепторов может включать один или несколько усиливающих проникновение агентов или сорастворителей для трансдермальной или местной доставки. Усилитель проникновения - это вспомогательное вещество, способствующее диффузии активного вещества через роговой слой. Многие усилители проникновения также функционируют как сорастворители, которые, как считается, увеличивают термодинамическую активность или растворимость антагониста мускариновых ацетилхолиновых рецепторов в композиции. Усилители проникновения также известны как ускорители, адъюванты или промоторы сорбции. Примеры подходящих агентов, усиливающих проникновение, могут включать, напр, диметилсульфоксид (DMSO), N-метилпирролидон, диметилформамид (DMF), аллантоин, уразол, N,N-диметилацетамид (DMA), децилметилсульфоксид, монолаурат полиэтиленгликоля, пропиленгликоль, монолаурат пропиленгликоля, монолаурат глицерина, лецитин, 1-замещенные азациклогептан-2-оны, в частности 1-н-додecilциклазациклогептан-2-он, спирты, глицерин, гиалуроновая кислота, транскутол и тому подобное, а также их комбинации. Некоторые масляные компоненты (например, некоторые растительные масла, такие как, например, сафлоровое, хлопковое и кукурузное) также могут проявлять свойства, усиливающие проникновение.

[0102] Другим классом усилителей проникновения являются алканолы, такие как N-гептан, N-октан, N-нонан, N-декан, N-ундекан, N-додекан, N-тридекан, N-тетрадекан и N-гексадекан. Считается, что алканолы усиливают проникновение активного агента путем изменения рогового слоя. Еще один класс усилителей проникновения - алканоловые спирты, такие как этанол, пропанол, бутанол, 2-бутанол, пентанол, 2-пентанол, гексанол, октанол, нонанол, деканол и бензиловый спирт. Низкомолекулярные алканоловые спирты, т.е. спирты с 6 или менее углеродами, могут усиливать проникновение, частично действуя как сольбилизирующие агенты, а более гидрофобные спирты могут усиливать диффузию, извлекая липиды из рогового слоя. Еще один класс усилителей проникновения - это жирные спирты, такие как олеиловый спирт, каприловый спирт, дециловый спирт, лауриловый

спирт, 2-лауриловый спирт, миристиловый спирт, цетиловый спирт, стеариловый спирт, олеиловый спирт, линолевый спирт и линоленовый спирт. Полиолы, включая пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль, дипропиленгликоль, глицерин, пропандиол, бутандиол, пентандиол, гексанетриол, монолаурат пропиленгликоля и монометиловый эфир диэтиленгликоля (транскутол), также могут усиливать проникновение. Некоторые полиолы, такие как пропиленгликоль, могут функционировать как усилитель проникновения, растворяя альфа-кертин и занимая места водородных связей, тем самым уменьшая количество активного связывания с тканями.

[0103] Другим классом усилителей проникновения являются амиды, включая мочевины, диметилацетамид, диэтилтолуамид, диметилформамид, диметилоттамид, диметилдекамид и биоразлагаемую циклическую мочевины (например, 1-алкил-4-имидазолин-2-он). Амиды имеют различные механизмы усиления проникновения. Например, некоторые амиды, такие как мочевины, увеличивают гидратацию рогового слоя, действуют как кератолитик и создают гидрофильные диффузионные каналы. Напротив, другие амиды, такие как диметилацетамид и диметилформамид, увеличивают разделение с кератином при низких концентрациях, в то же время увеличивая текучесть липидов и нарушая липидную упаковку при более высоких концентрациях. Другим классом агентов, усиливающих проникновение, являются производные пирролидона, такие как 1-метил-2-пирролидон, 2-пирролидон, 1-лаурил-2-пирролидон, 1-метил-4-карбокси-2-пирролидон, 1-гексил-4-карбокси-2-пирролидон, 1-лаурил-4-карбокси-2-пирролидон, 1-метил-4-метоксикарбонил-2-пирролидон, 1-гексил-4-метоксикарбонил-2-пирролидон, 1-лаурил-4-метоксикарбонил-2-пирролидон, N-метил-пирролидон, N-циклогексилпирролидон, N-диметиламинопропил-пирролидон, N-кокоалкилпирролидон и N-таллоалкилпирролидон, а также биоразлагаемые производные пирролидона, включая эфиры жирных кислот N-(2-гидроксиэтил)-2-пирролидона. Частично производные пирролидона усиливают проникновение благодаря взаимодействию с кератином в роговом слое и липидами в структуре кожи. Дополнительным классом усилителей проникновения являются циклические амиды, включая 1-додецилазациклогептан-2-он, также известный как Azone® (Azone является зарегистрированной торговой маркой компании Echo Therapeutics Inc, Franklin, MA, USA), 1-геранилазациклогептан-2-он, 1-фарнезилазациклогептан-2-он, 1-

геранилгеранилазациклогептан-2-он, 1-(3,7-диметилоктил)-азациклогептан-2-он, 1-(3,7,11-триметилдодецил)азациклогептан-2-он, 1-геранилазациклогексан-2-он, 1-геранилазациклопентан-2,5-дион и 1-фарнезилазациклопентан-2-он. Циклические амиды, такие как Azone®, усиливают проникновение активных агентов, частично воздействуя на липидную структуру рогового слоя, увеличивая разделение и повышая текучесть мембраны. Дополнительные классы усилителей проникновения включают диэтаноламин, триэтаноламин, гексаметиленлаурамид и его производные.

[0104] Дополнительные усилители проникновения включают линейные жирные кислоты, такие как октановая кислота, линолевая кислота, валериановая кислота, гептановая кислота, пелагоновая кислота, капроновая кислота, каприновая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота и каприловая кислота. Линейные жирные кислоты усиливают проникновение частично за счет селективного возмущения межклеточных липидных бислоев. Кроме того, некоторые линейные жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, усиливают проникновение за счет снижения температуры фазового перехода липида, тем самым увеличивая подвижность или текучесть липидов. Разветвленные жирные кислоты, включая изовалериановую, неопентановую, неогептановую, нонановую, триметилгексаоновую, неodeкановую и изостеариновую кислоты, представляют собой еще один класс усилителей проникновения. Дополнительным классом усилителей проникновения являются сложные эфиры алифатических жирных кислот, такие как этил олеат, изопропил н-бутират, изопропил н-гексаноат, изопропил н-деcanoат, изопропил миристант ("IPM"), изопропил пальмитат и октилдодецил миристант. Сложные эфиры алифатических жирных кислот улучшают проникновение, увеличивая диффузию в роговом слое и/или коэффициент разделения. Кроме того, некоторые эфиры алифатических жирных кислот, такие как IPM, усиливают проникновение, непосредственно воздействуя на роговой слой и проникая в бислои липосомы, тем самым увеличивая текучесть. Сложные алкиловые эфиры жирных кислот, такие как этилацетат, бутилацетат, метилацетат, метил валерат, метил пропионат, диэтил себакат, этил олеат, бутил стеарат и метил лаурат, могут действовать как усилители проникновения. Алкиловые эфиры жирных кислот усиливают проникновение отчасти за счет увеличения текучести липидов.

[0105] Другими усилителями проникновения являются желчные соли, такие как холат натрия, натриевые соли таурохолевой кислоты, гликолевые кислоты и дезоксихолевые кислоты. Было обнаружено, что лецитин также обладает свойствами, усиливающими проникновение. Дополнительным классом усилителей проникновения являются терпены, которые включают углеводороды, такие как d-лимонен, альфа-пинен и бета-карен; спирты, такие как альфа-терпинеол, терпинен-4-ол и карвол; кетоны, такие как аскарон, пулегон, пиперитон и ментон; оксиды, такие как оксид циклогексена, оксид лимонена, оксид альфа-пинена, оксид цикlopентена и 1,8-цинеол; и масла, такие как иланг-иланг, анис, хеноподиум и эвкалипт. Терпены усиливают проникновение отчасти за счет нарушения межклеточного липидного барьера для увеличения диффузии активного вещества и открытия полярных путей внутри и через роговой слой. Органические кислоты, такие как салициловая кислота и салицилаты (включая их метил-, этил- и пропилгликолевые производные), лимонная кислота и янтарная кислота, являются усилителями проникновения. Другим классом усилителей проникновения являются циклодекстрины, включая 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин и 2,6-диметил-бета-циклодекстрин. Циклодекстрины улучшают проникновение активных веществ, образуя комплексы включения с липофильными активными веществами и повышая их растворимость в водных растворах.

[0106] Обсуждение использования усилителей проникновения в составах для местного применения см. в общем, *Percutaneous Penetration Enhancers* (Eric W. Smith & Howard I. Maibach eds. 1995); Ghosh, T. K. et al. 17 Pharm. Tech. 72 (1993); Ghosh, T. K. et al. 17 Pharm. Tech. 62 (1993); Ghosh, T.K. et al. 17 Pharm. Tech. 68 (1993), все цитаты из которых включены в данный документ посредством ссылки. Усилитель проникновения должен быть фармакологически инертным, нетоксичным и неаллергенным, иметь быстрое и обратимое начало действия и быть совместимым с композициями по изобретению.

[0107] Примерами подходящих консервантов для предотвращения микробного загрязнения являются алкилпарабены, в частности метилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен; бензоат натрия; бутилированный гидрокситолуол; бутилированный гидроксианизол; этилендиаминтетрауксусная кислота; хлорбутанол; бензиловый спирт; фенилэтиловый спирт; дегидроуксусная кислота; сорбиновая кислота; сорбат калия;

бензалкония хлорид; бензетония хлорид; и их смеси. Количество используемого консерванта обычно варьируется в зависимости от выбранного консерванта.

[0108] Примерами солюбилизующих агентов являются, например, неионные поверхностно-активные вещества по меньшей мере из одной из следующих групп: продукты добавления от 1 до 30 моль этиленоксида и/или от 0 до 5 моль пропиленоксида к линейным C8-C22 жирным спиртам, C12-C22 жирным кислотам и алкилфенолам, содержащим от 8 до 15 углеродов в алкильной группе; алкил и/или алкенил олигогликозиды, содержащие от 8 до 22 углеродов в алкильной группе и их этоксилированные аналоги; продукты добавления от 1 до 15 моль этиленоксида с касторовым маслом и/или гидрогенизированным касторовым маслом; продукты добавления от 15 до 60 моль этиленоксида с касторовым маслом и/или гидрогенизированным касторовым маслом; частичные эфиры глицерина и/или сорбитана с ненасыщенными или насыщенными, линейными или разветвленными жирными кислотами, содержащими от 12 до 22 углеродов и/или гидроксикарбоновыми кислотами, содержащими от 3 до 18 атомов углерода, и продукты их добавления с 1-30 моль этиленоксида; смеси алкоксилированных глицеридов и алкоксилированного глицерина, частичные эфиры полиглицерина (средняя степень самоконденсации от 2 до 8), полиэтиленгликоль (средневесовая молекулярная масса от 400 до 5000), триметилолпропан, пентаэритрит, сахарные спирты (например, сорбит), алкилглюкозиды (например, метилглюкозид, насыщенных и/или ненасыщенных, линейных или разветвленных жирных кислот, содержащих от 12 до 22 углеродов и/или гидроксикарбоновых кислот, содержащих от 3 до 18 углеродов, и продуктов их присоединения с 1-30 молями этиленоксида; смешанные эфиры пентаэритрита, жирных кислот; лимонной кислоты и жирного спирта и/или смешанные эфиры жирных кислот, содержащих от 6 до 22 углеродов, метилглюкозы и полиолов, например, глицерина или полиглицерина; моно-, ди- и триалкилфосфаты и моно-, ди- и/или три-ПЭГ-алкилфосфаты и их соли; блок-сополимеры, например, полиэтиленгликоль-30 диполигидроксистеарат; полимерные эмульгаторы; полиалкиленгликоли и алкилглицериловые эфиры. Примерными солюбилизующими агентами являются продукты добавления от 1 до 30 моль этиленоксида и/или от 0 до 5 моль пропиленоксида к линейным C6-C22 жирным спиртам, таким как лауриловый, миристиловый, цетиловый (пальмитиловый), стеариловый, олеиловый и рицинолеиловый

спирты или их смеси технического качества, такие как цетостеариловый спирт или пальмитолеиловый спирт.

[0109] Для общего загущения жидких фармацевтических композиций может быть включен загуститель или агент, повышающий вязкость. Хотя любой подходящий загуститель может быть включен в композиции настоящего изобретения, пример загустителя, когда он используется, включает одно или более из акации, бентонита альгиновой кислоты, карбомера, карбоксиметилцеллюлозы кальция или натрия, цетостеарилового спирта, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, глицерин, желатин, гуаровая камедь, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, мальтодекстрин, поливиниловый спирт, повидон, пропиленкарбонат, альгинат пропиленгликоля, альгинат натрия, гликолат крахмала натрия, трагакант крахмала, ксантановая камедь и любая их комбинация. В одном конкретном воплощении загустители представляют собой глицерин, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксантановую камедь и любую их комбинацию.

[0110] Примеры смачивающих агентов (химических веществ, которые увеличивают растекание и проникающие свойства жидкости путем снижения ее поверхностного натяжения) включают одно или несколько катионных поверхностно-активных веществ, таких как хлорид бензалкония; неионные поверхностно-активные вещества, такие как блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена; полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот и масла (такие как полиоксиэтиленовые (6) каприловые/каприновые моно- и диглицериды), полиоксиэтиленовое (40) гидрогенизированное касторовое масло; полиоксиэтиленовые эфиры сорбитана, такие как полисорбат 20 и полисорбат 80; сложные эфиры жирных кислот пропиленгликоля, такие как лаурет пропиленгликоля; эфиры жирных кислот глицерила, такие как моностеарат глицерила; сложные эфиры сорбитана, такие как монолаурат сорбитана, моноолеат сорбитана, монопальмитат сорбитана и моностеарат сорбитана; сложные эфиры жирных кислот глицерила, например, моностеарат глицерила; анионные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, лаурилэфирсульфат натрия, или жирные кислоты и их соли, такие как олеиновая кислота, олеат натрия и триэтанолеин олеат.

[0111] Вязкость фармацевтической композиции для местного применения по изобретению будет зависеть от формы композиции. Например, в случае крема вязкость

обычно находится в диапазоне от 2 000 до 15 000 мПа.с, или, например, в диапазоне от 2 500 до 10 000 мПа.с, или в диапазоне от 3 000 до 7 000 мПа.с, измеренная при 20°C с помощью реометра с DIN-вращением (Paar Physica); измерительная система Z 3 DIN; D= 57 1/с.

[0112] В случае геля вязкость обычно находится в диапазоне от 300 до 1500 мПа.с, например, в диапазоне от 500 до 1200 мПа.с, или в диапазоне от 600 до 900 мПа.с, измеренная при 20°C с помощью реометра с DIN-вращением (Paar Physica); измерительная система Z 3 DIN ; D= 57,2/с.

[0113] Фармацевтические композиции могут дополнительно включать один или несколько инертных вспомогательных веществ, которые включают воду, забуференные водные растворы, поверхностно-активные вещества, летучие жидкости, крахмал, полиолы, гранулирующие агенты, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, смазки, кислоты, основания, соли, эмульсии, такие как эмульсии масло/вода, масла, такие как минеральное масло и растительное масло, смачивающие агенты, хелатирующие агенты, антиоксиданты, стерильные растворы, комплексообразующие агенты, дезинтегрирующие агенты и тому подобное. Справочник косметических ингредиентов CTFA, седьмое издание, 1997 г. и восьмое издание, 2000 г., который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, описывает широкий спектр косметических и фармацевтических ингредиентов, обычно используемых в композициях по уходу за кожей, которые подходят для использования в композициях настоящего изобретения. Примеры этих функциональных классов, раскрытых в данной ссылке, включают: абсорбенты, абразивы, антислеживающие агенты, антипенные агенты, антимикробные агенты, антиоксиданты, связующие вещества, биологические добавки, буферные агенты, сухие вещества, хелатирующие агенты, химические добавки, красители, косметические вяжущие вещества, косметические биоциды, денатураторы, лекарственные вяжущие вещества, наружные анальгетики, пленкообразователи, ароматические компоненты, увлажнители, опакующие агенты, pH-регуляторы, пластификаторы, консерванты, восстановители, отбеливатели кожи, кондиционирующие кожу агенты (смягчающие, увлажняющие, различные и окклюзионные), защитные средства для кожи, растворители, пеногасители, гидротропы, солюбилизующие агенты, стероидные противовоспалительные агенты, поверхностно-активные вещества/эмульгаторы, суспендирующие агенты (несурфактанты),

солнцезащитные агенты, топические анальгетики, поглотители ультрафиолетового света, SPF-усилители, загущающие агенты, гидроизолирующие агенты и агенты, повышающие вязкость (водные и неводные).

[0114] Хелатирующие агенты, которые могут быть использованы для формирования фармацевтических композиций и лекарственных форм изобретения, включают, но не ограничиваются ими, этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), дисодиум ЭДТА, дисодиум эдетат кальция, трисодиум ЭДТА, альбумин, трансферрин, десфероксамин, десферал, десфероксамин мезилат, тетрасодиум ЭДТА и дипотассиум ЭДТА, метасиликат натрия или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения в составы добавляют до 0,1% масс/об хелатирующего агента, такого как ЭДТА или его соли.

[0115] Консерванты, которые могут быть использованы для формирования фармацевтических композиций и лекарственных форм изобретения, включают, но не ограничиваются ими, пурит, пероксиды, пербораты, имидазолидинилмочевину, диазолидинилмочевину, феноксиэтанол, хлориды алкония, включая хлориды бензалкония, метилпарабен, этилпарабен и пропилпарабен. В других вариантах осуществления изобретения подходящие консерванты для композиций изобретения включают: хлорид бензалкония, пурит, пероксиды, пербораты, тимеросал, хлорбутанол, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, дисодиум эдетат, сорбиновую кислоту, онамер М или другие агенты, известные специалистам в данной области. В некоторых вариантах реализации изобретения такие консерванты могут быть использованы на уровне от 0,004% до 0,02% в/в. В некоторых композициях настоящей заявки консервант, например, бензалкония хлорид, метилпарабен и/или пропилпарабен, может использоваться на уровне от около 0,001% до менее чем около 0,01%, например, от около 0,001% до около 0,008% или около 0,005% в/в. Было обнаружено, что концентрация хлорида бензалкония около 0,005% может быть достаточной для сохранения композиций настоящего изобретения от микробной атаки. Специалист в данной области может определить надлежащую концентрацию ингредиентов, а также комбинации различных ингредиентов для создания подходящего состава для местного применения. Например, офтальмологические капли или составы для нанесения на кожу могут использовать смесь метил- и пропилпарабенов в концентрации около 0,02% в/в и около 0,04% в/в соответственно. В некоторых вариантах

осуществления изобретения в этих составах используются метилпарабен и/или пропилпарабен в количестве до 0,02% в/в и до 0,04% в/в соответственно, что охватывает варианты, в которых метилпарабен или пропилпарабен не используются.

[0116] Смазывающие вещества, которые могут быть использованы для формирования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются стеаратом кальция, стеаратом магния, минеральным маслом, легким минеральным маслом, глицерином, сорбитом, маннитом, полиэтиленгликолем, другими гликолями, стеариновой кислотой, лаурилсульфатом натрия, тальком, гидрогенизированным растительным маслом (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеаратом цинка, этил олеатом, этил лауретом, агаром или их смесями.

[0117] Загустители, которые могут быть использованы для формирования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются такими соединениями как изопропилмиристат, изопропилпальмитат, изодецил неопентаноат, сквален, минеральное масло, C12-C15 бензоат и гидрогенизированный полиизобутен. Желательными могут быть те агенты, которые не будут нарушать другие соединения конечного продукта, например, неионные загустители. Выбор дополнительных загустителей вполне доступен специалисту в данной области.

[0118] Кондиционирующие кожу вещества могут быть эмолентами, увлажнителями и увлажняющими средствами. Увлажнитель - это увлажняющий агент, который способствует удержанию воды благодаря своим гигроскопическим свойствам. Подходящие агенты для кондиционирования кожи включают мочевины; гуанидин; алоэ вера; гликолевую кислоту и соли гликолята, такие как аммоний и четвертичный алкил аммония; молочную кислоту и соли лактата, такие как лактат натрия, лактат аммония и четвертичный алкил аммония лактат; полигидроксиспирты, такие как сорбит, глицерин, маннит, ксилит, гексанетриол, пропиленгликоль, бутиленгликоль, гексиленгликоль, полимерные гликоли, такие как полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; углеводы, такие как алкоксилированная глюкоза; крахмал; производные крахмала; глицерин; пирролидонкарбоновая кислота (PCA); лактамид моноэтаноламин; ацетамид моноэтаноламин; летучие силиконовые масла; нелетучие силиконовые масла; и их смеси.

Подходящими силиконовыми маслами могут быть полидиалкилсилоксаны, полидиарилсилоксаны, полиалкарилсилоксаны и циклометиконы, имеющие от 3 до 9 атомов кремния.

[0119] Эмомент - это маслянистое или жирное вещество, которое помогает разгладить и смягчить кожу, а также может уменьшить ее шероховатость, растрескивание или раздражение. Типичные подходящие смягчающие вещества включают минеральное масло с вязкостью в диапазоне от 50 до 500 сантипуаз (cps), ланолиновое масло, кокосовое масло, масло какао, оливковое масло, миндальное масло, масло ореха макадамии, экстракты алоэ, такие как липохинон алоэ вера, синтетические масла жожоба, натуральные масла жожоба соноры, сафлоровое масло, кукурузное масло, жидкий ланолин, хлопковое масло и арахисовое масло. В некоторых воплощениях смягчающее средство представляет собой кокоглицерид, который является смесью моно-, ди- и триглицеридов масла какао, продающийся под торговым названием Myritol 331 от Henkel KGaA, или дикаприловый эфир, продающийся под торговым названием Cetiol OE от Henkel KGaA, или C12-C15 алкилбензоат, продающийся под торговым названием Finsolv TN от Finetex. Другим подходящим смягчающим средством является DC 200 Fluid 350, силиконовая жидкость, доступная от Dow Corning Corp.

[0120] Другие подходящие смягчающие вещества включают сквалан, касторовое масло, полибутен, масло сладкого миндаля, масло авокадо, калофилловое масло, рициновое масло, ацетат витамина Е, оливковое масло, силиконовые масла, такие как диметилполисилоксан и циклометикон, линоленовый спирт, олеиловый спирт, масло зародышей злаков, такое как масло зародышей пшеницы, изопропил пальмитат, октил пальмитат, изопропил мирилат, гексадецил стеарат, бутил стеарат, децил олеат, ацетил глицериды, октаноаты и бензоаты (C12-C15) спиртов, октаноаты и деканоаты спиртов и полиспиртов, таких как гликоль и глицерил, сложные эфиры рицинолеата, такие как изопропил адипат, гексил лаурат и октил додеканоат, дикаприлил малеат, гидрогенизированное растительное масло, фенилтриметикон, масло жожоба и экстракт алоэ вера.

[0121] Можно использовать другие подходящие смягчающие вещества, которые являются твердыми или полутвердыми при температуре окружающей среды. Такие твердые или полутвердые косметические эменты включают глицерил дилаурат,

гидрогенизированный ланолин, гидроксिलированный ланолин, ацетилованный ланолин, петролатум, изопропил ланолат, бутил миристат, цетил миристат, миристил миристат, миристил лактат, цетиловый спирт, изостеариловый спирт и изоцетил ланолат. Один или несколько смягчающих веществ могут быть включены в рецептуру по желанию.

[0122] Антиоксиданты, которые могут быть использованы для формирования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, пропиловый, октиловый и додециловый эфиры галловой кислоты, бутилированный гидроксианизол (ВНА, обычно приобретается в виде смеси орто- и мета-изомеров), экстракт зеленого чая, мочева кислота, цистеин, пируват, нордигидрогуаретовая кислота, аскорбиновая кислота, соли аскорбиновой кислоты, такие как аскорбил пальмитат и аскорбат натрия, аскорбил глюкозамин, витамин Е (т.е., витамин Е).е., токоферолы, такие как α -токоферол), производные витамина Е (например, токоферилацетат), ретиноиды, такие как ретиноевая кислота, ретинол, транс-ретинол, цис-ретинол, смеси транс-ретинола и цис-ретинола, 3-дегидроретинол и производные витамина А (например, ретинилацетат, ретиналь и ретинилпальмитат, также известный как тетинилпальмитат), цитрат натрия, сульфит натрия, ликопин, антоцианы, биофлавиноиды (например, гесперитин, наринген, рутин и кверцетин), супероксиддисмутаза, глутатион пероксидаза, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), индол-3-карбинол, пикногенол, мелатонин, сульфорафан, прегненолон, липоевая кислота и 4-гидрокси-5-метил-3[2H]-фуранон.

[0123] Защищающие кожу агенты - это агенты, которые защищают кожу от химических раздражителей и/или физических раздражителей, например, ультрафиолетового света, включая солнцезащитные средства, добавки против акне, средства против морщин и атрофии кожи. Подходящие солнцезащитные средства в качестве агентов для защиты кожи включают 2-этилгексил п-метоксициннамат, 2-этилгексил N,N-диметил-п-аминобензоат, п-аминобензойную кислоту, 2-фенилбензимидазол-5-сульфоновую кислоту, октокрилен, оксибензон, гомометилсалицилат, октилсалицилат, 4,4'-метокси-т-бутилдibenзоилметан, 4-изопропилдibenзоилметан, 3-бензилиден камфора, 3-(4-метилбензилиден) камфора, антанилаты, ультратонкий диоксид титана, оксид цинка, оксид железа, диоксид кремния, 4-N,N-(2-этилгексил)метиламинобензойной кислоты эфир 2,4-дигидроксибензофенона, 4-

N,N-(2-этилгексил)-метиламинобензойной кислоты эфир 4-гидроксидибензоилметана, 4-N,N-(2-этилгексил)-метиламинобензойной кислоты эфир 2-гидрокси-4-(2-гидроксиэтокси)бензофенона и 4-N,N-(2-этилгексил)-метиламинобензойной кислоты эфир 4-(2-гидроксиэтокси)дибензоилметана. Подходящие средства против акне включают салициловую кислоту; 5-октаноил салициловую кислоту; резорцинол; ретиноиды, такие как ретиноевая кислота и ее производные; серосодержащие D и L аминокислоты, кроме цистеина; липоевую кислоту; антибиотики и противомикробные препараты, такие как перекись бензоила, октопирокс, тетрациклин, 2,4,4'-трихлор-2'-гидроксидифениловый эфир, 3,4,4'-трихлорбанилид, азелаиновая кислота, феноксиэтанол, феноксипропанол, феноксипропанол, этилацетат, клиндамицин и мелоклоциклин; флавоноиды; и желчные соли, такие как сцимнol сульфат, дезоксихолат и холат. Примерами средств против морщин и атрофии кожи являются ретиноевая кислота и ее производные, ретинол, ретиниловые эфиры, салициловая кислота и ее производные, серосодержащие D и L аминокислоты, кроме цистеина, альфа-гидроксикислоты (например, гликолевая и молочная кислоты), фитиновая кислота, липоевая кислота и лизофосфатидная кислота.

[0124] Составы могут также содержать смягчающие раздражение добавки для минимизации или устранения возможности раздражения кожи или повреждения кожи в результате воздействия усиливающей проницаемость основы или других компонентов состава. Подходящие добавки, снимающие раздражение, включают, например: альфа-токоферол; ингибиторы моноаминоксидазы, в частности фениловые спирты, такие как 2-фенил-1-этанол; глицерин; салициловые кислоты и салицилаты; аскорбиновые кислоты и аскорбаты; ионофоры, такие как моненсин; амфифильные амины; хлорид аммония; N-ацетилцистеин; цис-урокановая кислота; капсаицин; и хлорохин. Добавка, смягчающая раздражение, если она присутствует, может быть включена в настоящие составы в концентрации, эффективной для смягчения раздражения или повреждения кожи, обычно составляющей не более около 20 масс. %, более типично не более около 5 масс. % состава.

[0125] Модификатор сухости - это агент, который при добавлении в эмульсию придает коже ощущение "сухости" при высыхании эмульсии. Модификаторы ощущения сухости могут включать тальк, каолин, мел, оксид цинка, силиконовые жидкости, неорганические соли, такие как сульфат бария, кремнезем с поверхностной обработкой, осажденный кремнезем, фумированный кремнезем, такой как Aerosil, доступный от

Degussa Inc. из Нью-Йорка, штат Нью-Йорк, США. Другим модификатором ощущения сухости является эпихлоргидрин, сшитый глицериловым крахмалом, тип которого раскрыт в U.S. Pat. No. 6,488,916.

[0126] Также могут быть добавлены другие агенты, такие как антимикробные агенты, для предотвращения порчи при хранении, т.е. для подавления роста микробов, таких как дрожжи и плесени. Подходящие антимикробные агенты обычно выбираются из группы, состоящей из метилового и пропилового эфиров п-гидроксibenзойной кислоты (т.е. метилового и пропилового парабенов), бензоата натрия, сорбиновой кислоты, имидомочевины, пурита, пероксидов, перборатов и их комбинаций.

[0127] Композиции изобретения могут включать дополнительные лекарственные агенты или их фармацевтически приемлемые соли. Специалист в данной области может легко выбрать лекарственный агент для включения в композиции по изобретению и его соответствующую концентрацию в зависимости от показаний и желаемого эффекта. Примеры лекарственных средств включают, но не ограничиваются этим, агонист $\alpha 2$ -адренергического рецептора и, необязательно, один или несколько других фармацевтически активных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь этим, каменноугольную смолу, дитранол (антралин), кортикостероиды, такие как дезоксиметазон (Топикорт), флуоцинонид, аналоги витамина D (например, кальцитриол), ретиноиды, аргановое масло, псорален, метотрексат, циклоспорин, ретиноиды или другие синтетические формы витамина A, Amevive®, Enbrel®, Humira® и Remicade®.

[0128] Местно наносимая композиция согласно вариантам реализации изобретения может дополнительно включать анестетики и анальгетики, такие как камфора, ментол и прамоксин, баклофен, амитриптилин, доксепин, $\alpha 2$ -адренергические агенты (например, клонидин), кетамин, глицерил тринитрат, пимекролимус, фенитоин, бензиловый спирт, диклофенак, салицилаты, диклонин, этилхлорид, гексилрезорцинол и тропамин, опиоиды местного действия, капсаицин, габапентин или прегабалин, анестетики, такие как эфиры, например, бензокаин, хлорпрокаин, кокаин, циклометикаин, диметоккаин, ларокаин, пропоксикаин, прокаин, новокаин, пропаракаин, тетракаин и аметокаин; амиды, например, Артикаин, Бупивакаин, Картикаин, Цинкокаин, Дибукаин, Этидокаин, Левобупивакаин, Лидокаин, Лигнокаин, Мепивакаин, Пиперокаин, Прилокаин, Ропивакаин, Тримекаин; и анестетики природного происхождения, включая сакситоксин и

тетродотоксин, ксилокаин, диклонин, бутамен пикрат, диметизохина гидрохлорид, циклометилкаина сульфат и тому подобное, а также противовоспалительные средства, такие как НПВС (например, диклофенак, кетопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, напроксен, индометацин, пироксикам) бупренорфин, бутофанола тартрат, ацетаминофен, фентанил, мефенаминовая кислота, флутенаминовая кислота, оксифенбутазон, фенибутазон, ментол, метил салицилат, фенол, салициловая кислота, бензиловый спирт, камфорированный метакрезол, можжевельная смола, резорцинол, аллил изотиоцианат, капсаицин и тому подобное; кортикостероиды, такие как алклометазона дипропионат, амциноид, гидрокортизон, бетаметазона дипропионат, бетаметазона валерат, дезоксиметазон, клобетазола пропионат, флурандренолид, гальцинонид, галобетазол, эстрадиол, тестостерон, прогестерон, флутиказон, клобетазол, дексаметазон, дексонид, флуоцинолон ацетонид, флуцинонид, медроксипрогестерон, мометазон фуруат, триамцинолон и тому подобное; гормоны (такие как эстрогены, эстрадиол, прогестерол, прогестерон, тестостерон, инсулин, кальцитонин, паратиреоидный гормон, пептид и вазопрессин гипоталамус высвобождающий фактор), каннабиноиды, такие как тетрагидроканнабинол (ТГК) и каннабидиол (КБР), или другие анальгетики; противогрибковые препараты, такие как циклопирокс, хлороксиленол, триацетин, сульконазол, нистатин, ундециленовая кислота, толнафтат, миконизол, клотримазол, оксиконазол, гризеофульвин, эконазол, кетоконазол и амфотерицин В; антибиотики и противомикробные средства, такие как мупироцин, эритромицин, клиндамицин, гентамицин, полимиксин, бацитрацин и сульфадиазин серебра; и антисептики, такие как йод, повидин-йод, хлорид бензалкония, бензойная кислота, хлоргексидин, нитрофуразин, перекись бензоила, перекись водорода, гексахлорофен, фенол, резорцинол и хлорид цетилпиридиния.

[0129] Другие соединения включают добавки, такие как мышечные релаксанты или соединения, снимающие судороги, например, баклофен, ионы магния (например, из оксида магния или других препаратов магния), витамин В1, В2, В6 и/или витамин В12 (отдельно или в комплексе), или соединения, способствующие сну человека, такие как антигистаминергические/воспалительные препараты (например, антагонист рецепторов H1, диклофенак), агонисты и антагонисты рецепторов ГАМК-A (например, бензодиазепины (BZ), золпидем (AMBIEN®), залеплон (SONATA®) и эзопиклон

(LUNESTA®), агонисты рецепторов мелатонина (например, мелатонин), антидепрессанты (например, амитриптилин и доксепин) и антагонисты рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1). Специалисты в данной области легко узнают дополнительные ингредиенты, которые могут быть добавлены в композиции, описанные в данном документе.

[0130] Состав может также содержать эстетический агент. Примеры эстетических агентов включают отдушки, пигменты, красители, эфирные масла, сенсibilизаторы кожи и вяжущие вещества. Подходящие эстетические агенты включают гвоздичное масло, ментол, камфору, эвкалиптовое масло, эвгенол, метил лактат, бисаболл, дистиллят гаммелиса и экстракт зеленого чая.

[0131] Ароматизаторы - это ароматические вещества, которые могут придавать эстетически приятный аромат. Типичные ароматы включают ароматические вещества, извлеченные из ботанических источников (например, лепестки розы, цветки гардении, цветы жасмина и т.д.), которые могут быть использованы отдельно или в любой комбинации для создания эфирных масел. В качестве альтернативы для составления ароматов могут быть приготовлены спиртовые экстракты. Однако из-за относительно высокой стоимости получения ароматов из натуральных веществ, современная тенденция заключается в использовании синтетически приготовленных ароматов, особенно в продуктах большого объема. Одна или несколько отдушек могут быть включены в солнцезащитную композицию в количестве от около 0,001 до около 5 весовых процентов, р или от около 0,01 до около 0,5 процентов по весу. Дополнительные консерванты также могут быть использованы по желанию и включают известные композиции консервантов, такие как бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт и бензойная кислота, диазолидинил, мочеви́на, хлорфенезин, йодопронил и бутилкарбамат, среди прочих.

[0132] Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалисту в данной области достаточно ясное и полное объяснение настоящего изобретения, но не должны рассматриваться как ограничивающие существенные аспекты его предмета, изложенные в предыдущих частях данного описания.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Приготовление препарата дигидрохлорида пирензепина

[0133] Для получения типичного состава пирензепина дигидрохлорида по данной заявке, пирензепина дигидрохлорид сначала взвешивали в подходящей емкости и добавляли соответствующее количество воды в емкость. Лимонная кислота, цитрат натрия и гидроксид натрия были взвешены и добавлены в эту водную фазу. Полученную смесь перемешивали до полного растворения. Затем добавляли дополнительные растворители, более подробно рассмотренные ниже, такие как диметилсульфоксид ("ДМСО"), этанол, пропиленгликоль и т.д., и смесь кратковременно перемешивали. Затем добавляли поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, консервант и любые другие компоненты, не относящиеся к загустителям. Полученную смесь перемешивали до полного растворения всех ингредиентов. Наконец, добавляли любой загуститель (например, целлюлозные загустители, поливиниловый спирт, карбопол и т.д.). Готовую смесь помешивали в течение ночи, чтобы загуститель полностью набух.

Пример 2: Представительный состав пирензепина дигидрохлорида

[0134] Был приготовлен репрезентативный состав (WinF54) пирензепина дигидрохлорида (конкретные количества компонентов приведены в таблице 6):

1. Взвесьте пирензепина дигидрохлорид в подходящей емкости.
2. Количественно перелейте воду в контейнер.
3. Количественно добавьте лимонную кислоту, цитрат натрия безводный и гидроксид натрия. Перемешайте до полного растворения.
4. Количественно добавьте диметилсульфоксид, бензиловый спирт и глицерин. Слегка перемешайте.
5. Количественно добавьте Бридж S20 (Steareth-20), лаурил лактат и дисодиум эдетат. Перемешайте до полного растворения.

Пример 3: Типичная процедура для приготовления формулы свободного основания пирензепина

[0135] Для получения типичной композиции свободного основания пирензепина настоящей заявки, свободное основание пирензепина сначала взвешивали в подходящей

емкости. Затем добавляли растворители (такие как диметилсульфоксид, этанол, пропиленгликоль, вода и т.д.) и смесь перемешивали до полного растворения. Наконец, добавляли поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, консервант и любые другие компоненты. Затем конечную смесь перемешивали до полного растворения всех ингредиентов.

Пример 4: Представительный состав свободного основания пирензепина

[0136] Репрезентативный состав (WinFB20) свободного основания пирензепина был приготовлен следующим образом. Количество каждого компонента приведено ниже в Таблице 7.

1. Взвесьте свободное основание пирензепина в подходящем контейнере.
2. Количественно перенесите в контейнер диметилсульфоксид, пропиленгликоль, этанол и воду. Используя подходящий миксер, перемешайте до полного растворения.
3. Количественно добавьте в контейнер Бридж S20 (Steareth-20), Бридж 30 (Laureth-4) и лаурил лактат.
4. Количественно перемешайте до полного растворения.

Пример 5: Другие составы пирензепина дигидрохлорида и свободного основания пирензепина

[0137] Другие составы как дигидрохлорида пирензепина, так и свободного основания пирензепина были изготовлены в соответствии с вышеуказанными протоколами смешивания. Эти составы приведены в таблице 7.

Пример 6: Измерения чрезкожного проникновения

[0138] Проникновение пирензепина дигидрохлорида и пирензепина из различных составов измерялось с помощью диффузионных ячеек Франца ("FDC"). В качестве субстрата для многочисленных исследований проницаемости использовали как кожу свиньи, так и образцы кожи трупа.

[0139] Для исследований с использованием свиной кожи в качестве субстрата, кусочки свиной кожи были получены от Lampire Biological Laboratories, Inc. (Пайперсвилл,

штат Пенсильвания). Образцы свиной кожи были собраны сразу после умерщвления животных, щетину выстригали машинкой для стрижки. Затем кожу обрезали до заданной толщины около 2 мм и хранили при температуре -20°C до дня проведения исследования. Перед использованием кусочкам свиной кожи давали оттаять на воздухе до комнатной температуры, затем дерматомом отделяли участки толщиной 1 мм и нарезали их на круглые кусочки соответствующего размера перед установкой на FDC.

[0140] Для исследований с использованием кожи трупа в качестве субстрата, кусочки трупной кожи были получены из New York Firefighters Tissue Bank (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк). Кусочки трупной кожи были собраны с задней части туловища белых мужчин или женщин в возрасте 30-70 лет. Куски трупной кожи были собраны и дерматомированы в банке тканей до толщины ~ 400 мкм. Кусочки кожи были заморожены и хранились при температуре -20°C до дня проведения исследования. Перед использованием кусочкам трупной кожи давали оттаять на воздухе до комнатной температуры и разрезали на круглые кусочки соответствующего размера перед установкой на FDC.

[0141] Диффузионные ячейки Франца (FDC) имели площадь поверхности $0,55$ см² и объем рецепторных лунок $3,3$ мл, которые были заполнены изотоническим фосфатно-буферным солевым раствором ("ФСБ"), допированным $0,01\%$ азида натрия и 2% гидроксипропилбетациклодекстрина ("ГПБЦД"). Затем кусочки кожи устанавливались на лунку рецептора роговым слоем вверх. Донорскую лунку выравнивали поверх рецепторной лунки и фланцы лунок сжимали вместе с равномерным давлением с помощью зажима (SS #18 VWR 80073-350 от VWR Scientific, West Chester Pa.). После сборки FDC кусочкам кожи давали гидратироваться в течение 20 минут. Когда в качестве субстрата использовалась кожа трупа, проводилось предварительное тестирование кожи на тритированную воду, которое заключалось в измерении потока тритированной воды через кожу в течение часа, и назначении FDC для каждого тестируемого состава, которые имели приблизительно эквивалентные средние значения потока воды. FDC с аномально высокими значениями потока воды были исключены из исследования.

[0142] После сборки ячеек и получения значений потока тритированной воды, в ячейки вносилось 5 мл состава, который распределялся по поверхности кожи. На протяжении всего исследования лунки с рецепторами поддерживались при 32°C в

нагревателе с сухим блоком с постоянным перемешиванием с помощью мешалки. На протяжении всего исследования из рецепторной камеры с помощью шприца отбирали аликвоты образцов объемом 300 мкл, а в рецепторную камеру заменяли свежий буфер. По окончании исследования поверхность кожи протирали салфетками Kimwipes, пропитанными 50 % воды/50 % этанола, чтобы удалить остатки состава. Затем кожу вытирали насухо и трижды снимали пленку (для этого к коже прикладывали полоски целлофановой ленты и отклеивали их, чтобы последовательно удалить слои рогового слоя). Полоски ленты выбрасывались, а оставшийся кусок кожи разделялся термическим способом на эпидермальные и дермальные части. Затем кусочки кожи собирались в стеклянную пробирку и в нее добавлялось 2 мл растворителя для экстракции (80 % воды/20 % этанола). После этого кусочки кожи инкубировали в течение 24 часов при 40°C при постоянном перемешивании, чтобы обеспечить экстракцию активного вещества из кожи. Через 24 часа образцы были собраны и отфильтрованы.

[0143] Образцы рецепторов и кожи анализировали на концентрацию пирензепина либо методом ВЭЖХ с использованием колонки C18 с ацетонитрилом и водой с 0,1% 10ммоль NH_4HCO_3 в качестве подвижной фазы, либо методом жидкостного сцинтилляционного подсчета (в зависимости от того, использовался ли в рецептуре пирензепин дигидрохлорид, меченный C14). После сбора всех данных были рассчитаны скорости проникновения и усреднены по нескольким репликам, протестированным для каждого состава.

Пример 7: Сравнение влияния растворителей, добавленных в носитель на водной основе

[0144] Несколько составов пирензепина (Win25T - Win32T) были приготовлены для сравнения влияния различных растворителей на чрезкожное проникновение пирензепина. Составы включали 72 весовых % воды, 8 весовых % дигидрохлорида пирензепина и 20 весовых % различных растворителей, как показано ниже. Ингредиенты рецептуры приведены в таблице 1 ниже. Все протестированные растворители были полностью смешиваемы с водой. Результаты этого исследования проникновения показаны на фигуре 1. Как видно из фигуры 1, диметилсульфоксид (Win25T) и моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Win29T) (TRANSCUTOL®) оказали наибольший эффект в увеличении

чрезкожного проникновения пирензепина. Win25T обеспечил проникновение 2,04% пирензепина через кожу, а Win29T - 1,8%.

Название рецептуры	Win25T	Win26 T	Win27T	Win28T	Win29T	Win30T	Win31T	Win32T
Ингредиент	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг
Вода	72	72	72	72	72	72	72	72
Пирензепин дигидрохлорид	8	8	8	8	8	8	8	8
Пропиленгликоль		20						
Политиленгликоль 400						20		
Transcutol® (моноэтиловый эфир диэтиленгликоля)					20			
Гексиленгликоль							20	
Диметилсульфоксид	20							
Этанол			20					
Изопропиловый спирт								20
Диметил изосорбид				20				

Таблица 1: Рецептуры пирензепина дигидрохлорида в различных растворителях, добавленные в средство на водной основе.

Пример 8: Сравнение поверхностно-активных веществ в воде плюс ДМСО носителе

[0145] Несколько рецептов пирензепина (Win36T - Win49T) были приготовлены для сравнения влияния различных поверхностно-активных веществ и растворителей на чрезкожное проникновение пирензепина. Рецептуры сравнивались с контрольным составом, состоящим из 90 весовых % воды и 10 весовых % дигидрохлорида пирензепина. Тестовые составы имели базовые носители вода/ДМСО/дигидрохлорид пирензепин, в которые добавляли дополнительные поверхностно-активные вещества и растворители.

[0146] Ингредиенты рецептуры, использованные в данном примере, приведены ниже в таблице 2. Результаты исследования проникновения показаны на фигуре 2. Рассматривая фигура 2, можно сделать несколько выводов: (1) добавление БриджТМ 30 увеличило трансдермальный поток пирензепина (сравнение Win38T с Win36T), (2) этот эффект наиболее заметен в сочетании с 20% ДМСО по сравнению с 10% ДМСО с 10% другого растворителя (сравнение Win41T с Win38T, Win42T и Win43T, (3) добавление других поверхностно-активных веществ не увеличило чрезкожное проникновение

пирензепина (сравнение Win44T с Win36T). Бридж™ 30 представляет собой полиоксиэтилен(4)лауриловый эфир.

[illegible]

Таблица 2: Составы, исследованные по влиянию различных поверхностно-активных веществ, добавленных в носитель на основе воды и ДМСО.

Пример 9: Скрининг усилителей в сочетании с ДМСО, диметил изосорбидом и Бридж

[0147] Несколько составов пирензепина (Win77T - Win85T) были приготовлены для сравнения влияния различных усилителей чрезкожного проникновения пирензепина. Составы сравнивались с контрольным составом, состоящим из 90 весовых % воды и 10 весовых % дигидрохлорида пирензепина. Тестовые составы имели базовые носители вода/ДМСО/диметил изосорбид/Бридж 78/пирензепина дигидрохлорид, к которым добавляли дополнительные усилители проникновения. Ингредиенты препарата приведены в Таблице 3. Результаты этого исследования потока показаны на фигуре 3. Рассмотрев фигура 3, можно сделать несколько выводов: (1) добавление БриджТМ 78 увеличивает трансдермальное проникновение пирензепина (сравнение Win78T с Win77T), подтверждая предыдущие эффекты Бридж, (2) добавление лаурил лактата, бензилового спирта или глицерил моноолеата еще больше увеличивает поток пирензепина, (3) добавление других поверхностно-активных веществ не увеличивает проникновение пирензепина через кожу (сравнение Win44T с Win36T).

Название рецептуры	WinCon T	Win77 T	Win78 T	Win79 T	Win80 T	Win81 T	Win82 T	Win83 T	Win84 T	Win85 T
Ингредиент	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг
Вода	90	72	72	72	72	72	72	72	72	72
Пирензепин дигидрохлорид	10	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Диметилсульф оксид		10	10	10	10	10	10	10	10	10
Диметил изосорбид		10	10	10	10	10	10	10	10	10
Бридж78			5	5	5	5	5	5	5	5
Бензиловый спирт				3						
Лаурил лактат					3					
Изопропил миристат						3				

Метил салицилат							3			
Каприновые триглицериды								3		
Глицерил олеат									3	
Олеиловый спирт										3

Таблица 3: Составы, в которых исследовалось влияние различных усилителей проникновения, добавленных к основе из воды/ДМСО/диметил изосорбида/Бридж78.

Пример 10: Скрининг улучшителей в сочетании с ДМСО

[0148] Несколько составов пирензепина (Win135T, 137T и 139T) были приготовлены для дальнейшего сравнения влияния различных вспомогательных веществ на трансдермальное проникновение пирензепина. Эти составы сравнивались с контрольным составом, состоящим из 90 весовых % воды и 10 весовых % дигидрохлорида пирензепина. Ингредиенты состава приведены в таблице 4. Результаты исследования проникновения показаны на фигуре 4. Результаты данного исследования подтверждают ранее наблюдавшиеся результаты: (1) добавление ДМСО увеличивает поток по сравнению с базовым водным носителем (сравнение Win135T с WinConT), (2) добавление поверхностно-активного вещества Бридж в сочетании с ДМСО увеличивает поток (сравнение Win137T с Win135T), (3) добавление лаурил лактата еще больше увеличивает поток (сравнение Win139T с Win137T).

Название рецептуры	WinCon T	Win135 T	Win137 T	Win139 T
Ингредиент	мг	мг	мг	мг
Вода	90	72	72	72
Пирензепин дигидрохлорид	10	8	8	8
Диметилсульфоксид		20	20	20
Бридж78			5	5
Бензиловый спирт		3	3	3

Лаурил лактат				3
---------------	--	--	--	---

Таблица 4: Составы, в которых исследовалось влияние различных усилителей проникновения, добавленных к водной основе.

Пример 11: Скрининг усилителей в гелевых составах

[0149] Составы пирензепина (WinF8-WinF11) были приготовлены для проверки того, что эффект усиления проникновения ранее идентифицированных вспомогательных веществ работает в формате геля. Гелевые составы сравнивали с контрольным гелем пирензепина дигидрохлорида. Ингредиенты рецептуры представлены в таблице 5. Результаты исследования проникновения показаны на фигуре 5. Результаты этого исследования подтвердили ранее наблюдавшиеся результаты в том, что добавление ДМСО с Бриджем и лаурил лактатом увеличивает чрезмерное проникновение пирензепина. Добавление каприновых триглицеридов вместо лаурил лактата также одинаково хорошо увеличивает скорость потока.

Название рецептуры	Контрольный гель	WinF8	WinF9	WinF10	WinF11
Ингредиент	мг	мг	масс/ % масс	масс/ % масс	масс/ % масс
Пирензепин дигидрохлорид	13.83	11.06	11.06	11.06	11.06
Вода	76.45	61.16	61.16	61.16	61.16
Глицерин	4.41	3.53	3.53	3.53	3.53
Гидроксид натрия	1.32	1.06	1.06	1.06	1.06
Лимонная кислота, безводная	0.41	0.33	0.33	0.33	0.33
Цитрат натрия, безводный	1.97	1.58	1.58	1.58	1.58
Methocel E4M (НРМС)	1.5	1.20	1.20	1.20	1.20
Бензалкония хлорид	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Дисодиум эдетат	0.1	0.08	0.08	0.08	0.08
ДМСО		20.0	20.0	20.0	20.0
Бридж30		5.0	5.0	5.0	5.0
Бензиловый спирт		3.0	3.0	3.0	3.0
Лаурил лактат		3.0			
Триглицериды каприка			3.0		
Олеиловый спирт				3.0	
Масло листьев кедра					3.0

Таблица 5: Составы, в которых исследовалось влияние различных усилителей проникновения, добавленных в водную основу.

Пример 12: Дополнительный скрининг усилителей в гелевых составах

[0150] Формулы пирензепина (WinF54, WinF80, WinF83 и WinF84) были приготовлены для проверки эффекта усиления проникновения ранее идентифицированных вспомогательных веществ в гелевых формулах по сравнению с контрольным гелем

пирензепина дигидрохлорида. Ингредиенты рецептуры приведены в таблице 6. Результаты этого исследования потока показаны на Фигуре 6.

Название рецептуры	Контроль ный гель	WinF5 4	WinF8 0	WinF8 3	WinF8 4
Ингредиент	мг	мг	мг	мг	мг
Пирензепин дигидрохлорид	13.83	9.25	11.06	11.06	11.06
Вода	76.45	52.175	61.16	61.16	61.16
Глицерин	4.41	3.0	3.53	3.53	3.53
NaOH	1.32	0.9	1.06	1.06	1.06
Лимонная кислота, безводная	0.41	0.275	0.33	0.33	0.33
Цитрат натрия, безводный	1.97	1.3	1.58	1.58	1.58
Дисодиум эдетат	0.1	0.1	0.08	0.08	0.08
Бензалкония хлорид	0.01				
Methocel E4M (HPMC)	1.5		1.0	1.0	1.0
ДМСО		24.5	5.0	5.0	15.0
Бензиловый спирт		3.0	3.0	3.0	3.0
Бридж30		4.0	4.0	4.0	4.0
БриджS20			4.0	4.0	4.0
Лаурил лактат		1.5	2.0	2.0	
Пропиленгликоль				10.0	10.0
Транскутол			20.0		
Этанол				25.0	25.0

Таблица 6: Гелевые составы (за исключением WinF54, который является жидкостью), в которых исследовалось влияние различных усилителей проникновения, добавленных к водной основе.

Пример 13: Скрининг составов свободного основания пирензепина по сравнению с составами дигидрохлорида пирензепина

[0151] Были приготовлены составы свободного основания пирензепина (WinFB20, WinFB21 и WinFB22) и сравнены с ранее приготовленным гелем пирензепина

дигидрохлорида (WinF84). Ингредиенты состава приведены в таблице 7. Результаты этого исследования проникновения показаны на фигуре 7. Результаты этого исследования показывают, что вспомогательные вещества, ранее показанные для увеличения проникновения пирензепина дигидрохлорида, также работают в сочетании со свободным основанием пирензепина.

Название рецептуры	WinF8 4	WinFB2 0	WinFB2 1	WinFB2 2
Ингредиент	мг	мг	мг	мг
Пирензепин дигидрохлорид	11.06			
Свободное основание пирензепина		5.0	5.0	5.0
Вода	61.16	10.0	10.0	10.0
Глицерин	3.53			
NaOH	1.06			
Лимонная кислота, безводная	0.33			
Цитрат натрия, безводный	1.58			
Дисодиум эдетат	0.08			
Диметилсульфоксид	15.0	20.0	20.0	10.0
Бензиловый спирт	3.0			
Бридж30	4.0	4.0	4.0	
БриджS20	4.0	4.0	4.0	
Лаурил лактат		2.0	2.0	
Пропиленгликоль	10.0	40.0	40.0	40.0
Олеиловый спирт				5.0
Левулиновая кислота				3.0
Этанол	25.0	40.0	40.0	40.0
Диметил изосорбид				10.0
Methocel E4M (HPMC)	1.0		1.0	

Таблица 7: Препараты свободного основания пирензепина

Пример 14: Фармакокинетический отчет: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование множественных доз, безопасности, переносимости и фармакокинетики местного пирензепина на здоровых добровольцах

14.1 - Пример 14 Сокращения

В таблице 8 приведены сокращения, использованные в примере 14.

AUC _{0-tau Dx}	Площадь под кривой "концентрация-время" в плазме крови от времени 0 до конца интервала дозирования, в день x, где "x" равно 1, 7 или 14
AUC _{INF,D14}	Площадь под кривой времени концентрации в плазме от времени 0 до бесконечности, день 14
AUC _{0-tau,D14}	Площадь под кривой "концентрация-время" в плазме крови после приема конечной дозы до конца интервала дозирования)
BLOQ	Ниже предела количественного определения
C _{avg,D7}	Средняя концентрация в плазме за интервал дозирования в день x, где x равно 7 или 14
C _{max, Dx}	Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме, в день x, где "x" равно 1, 7 или 14
C _{min, Dx}	Минимальная концентрация в плазме после приема дозы в день x, где "x" - 7 или 14
C _{tau}	Концентрация в плазме в конце интервала дозирования
C _{trough,Dx}	Концентрация в плазме, наблюдаемая непосредственно перед введением препарата при повторном дозировании в День 7 и День 14
Fluct _{D7}	Колебания в процентах для стабильных данных
IV	Внутривенно
kel	Константа скорости элиминации терминала первого порядка
LLOQ	Нижний предел количественного определения
PD	Фармакодинамика
PK	Фармакокинетика
SAP	План статистического анализа
SD	Стандартное отклонение
t _{1/2}	Видимый конечный период полувыведения,
t _{max,Dx}	Время достижения максимальной концентрации в плазме крови в день x, где "x" равно 1, 7 или 14
ULOQ	Верхний предел количественного определения

Таблица 8: Сокращения

14.2 - Пример 14 Цели

[0152] Для оценки и сравнения фармакокинетического (ПК) профиля трех различных составов пирензепина (WinFB34, WinF90 и WinFB100) после ежедневного местного введения дозы у здоровых людей в течение 14 дней.

[0153] Поисковая цель данного исследования состояла в том, чтобы охарактеризовать данные о концентрации препарата, полученные из биоптатов кожи (из когорт 2 и 3), собранных на 14-й день, и исследовать потенциальные взаимосвязи, связанные с относительной абсорбцией (биоптаты из обработанной кожи) и относительным распределением (биоптаты из необработанной кожи).

14.3 - Пример 14 Дизайн исследования

14.3.1 - Обзор

[0154] В этом одноцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, многодозовом исследовании, состоящем в общей сложности из 24 здоровых субъектов: 3 когорты по 8 субъектов (6 субъектов, получавших пирензепин: 2 субъекта, получавших плацебо в каждой когорте); каждой группе вводили разные составы пирензепина для местного применения: WinFB34, WinF90 и WinFB100.

[0155] На нижние конечности (икры, лодыжки и верхние части стоп на площади ~750 см² на каждой ноге, общая доза наносилась на 2 ноги) наносили следующие препараты пирензепина для местного применения или соответствующие плацебо:

- Когорта 1: 4,0% раствор пирензепина для местного применения WinFB34 или соответствующее плацебо - 2,5 мл один раз в день в дни 1-7 и 5,0 мл один раз в день в дни 8-14.
- Когорта 2: 6,5% раствор пирензепина WinF90 или соответствующее плацебо - 2,5 мл один раз в день в дни 1-7 и 5,0 мл один раз в день в дни 8-14.
- Когорта 3: 4,0% раствор пирензепина для местного применения WinFB100 или соответствующее плацебо - 2,5 мл один раз в день в дни 1-7 и 5,0 мл один раз в день в дни 8-14.

[0156] Объем дозы в 5 мл считался максимальным объемом, который может быть применен контролируемым образом, но некоторые варианты реализации предусматривают использование более 5 мл.

14.3.2 - Время отбора проб

[0157] ПК: Образцы крови для определения концентрации пирензепина были взяты в следующие номинальные сроки:

День 1	Предварительная доза, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 часов
День 2	24 часа
День 3	В течение 30 минут после приема дозы 4
День 7	Предварительная доза 7, затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 часов
День 8	Предварительная доза 8
День 10	Предварительная доза 10
День 14	Предварительная доза 14, затем в дозе 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12
День 15	24 часа после приема дозы 14
День 16	48 часов после дозы 14

[0158] Образцы крови в дни 1, 7 и 14 собирали через внутривенную (IV) канюлю для снижения частоты прямой венопункции (по усмотрению исследователя).

[0159] Биопсия кожи: На 14-й день (только в когорте 2 и 3) были взяты две стандартные 5 мм биопсии кожи: одна из обработанной области на дистальной части ноги или икры, приблизительно на 10 см выше лодыжки и на 3 см кзади; и одна из необработанной области на латеральной части бедра, приблизительно на 25 см ниже подвздошной кости, приблизительно на 5 см ниже уровня лобка и на 8 см кзади.

14.4 - Пример 14 Биоанализ

[0160] Для определения концентрации пирензепина в плазме крови использовался валидированный метод тандемной масс-спектропии жидкостной хроматографии (LLOQ: 0,1 нг/мл и ULOQ: 200 нг/мл). См. TetraQ, отчет об анализе биоаналитических образцов, ноябрь, 2018. Для анализа концентрации пирензепина в образцах биопсии использовался квалифицированный метод (LLOQ 1,00 мг/мл).

14.5 - Пример 14 Фармакокинетический анализ: Методы и процедуры

[0161] Концентрацию пирензепина в плазме крови и биоптатах кожи оценивали с помощью PhoenixTM WinNonlin[®] версии 8.0 (Pharsight Corporation, США) и Microsoft[®] Excel[®] 2010 (Microsoft Corporation, США).

[0162] Фармакокинетическая популяция: Согласно плану статистического анализа, популяция ПК включала всех рандомизированных субъектов с оцениваемыми

концентрациями пирензепина в плазме (т.е. субъектов с концентрациями в плазме, которые считались достаточными и интерпретируемыми [на усмотрение фармакокинетики]). Субъекты, получавшие плацебо, были исключены из популяции РК. Любое исключение из популяции РК определялось фармакокинетиком на основе данных, полученных вслепую, после блокировки базы данных и до снятия ослепления исследования. После развязывания исследования составлялась записка-досье, в которой учитывались все образцы плацебо и исключались из популяции РК субъекты, принимавшие плацебо. Популяция РК была основана на фактически полученном лечении, если оно отличалось от того, к которому субъект был рандомизирован. Эта популяция использовалась для обобщения и анализа всех данных РК.

14.5.1 - Параметры РК

[0163] После когорты 1 стало очевидно, что для десметилового метаболита пирензепина не существует количественно определяемых уровней препарата, и по этой причине параметры РК были рассчитаны для материнского соединения (описаны в таблице 9 и таблице 10).

Таблица 9: Первичные параметры РК

Параметр	Определение	Метод определения
Коаксиальный, D1, C _{max} , D7, C _{max} , D14	максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови, день 1, день 7 и день 14	Наблюдается по временным профилям концентрации в плазме
C _{min} , D7, C _{min} , D14	минимальная концентрация в плазме после приема конечной дозы на 7-й и 14-й день	
t _{max} , D1, t _{max} , D7, t _{max} , D14	время достижения максимальной концентрации в плазме крови в 1-й, 7-й и 14-й день	
AUC0-tau _{D1} , AUC0-tau _{D7} , AUC0-tau _{D14}	площадь под кривой "концентрация-время" в плазме крови от времени 0 до конца интервала дозирования в день 1, 7 или 14	рассчитанный линейно-логарифмическим методом трапеций
AUCINF _{D14}	Площадь под кривой времени концентрации в плазме от времени 0 до бесконечности, день 14	рассчитывается по формуле: $AUC0-inf_{D14} = AUC0-tau_{D14} + C_{last,D14} / k_{el,D14}$ Если процент AUCINF на основе экстраполяции составляет >20%,

Таблица 10: Вторичные параметры РК

Параметр	Определение	Метод определения
k_{el}	константа скорости терминальной фазы первого порядка	рассчитывается как отрицательная величина наклона конечного логлинейного участка кривой "концентрация-время" в плазме;
$t_{1/2}$	видимый конечный период полувыведения	Период полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывается по следующему уравнению: $t_{1/2} = \ln(2)/k_{el}$
C_{tau}	концентрация в плазме крови в конце интервала дозирования	Наблюдается на основе индивидуальных данных о времени концентрации
C_{trough} (D7 & D14)	концентрация в плазме крови, наблюдаемая непосредственно перед введением препарата при повторном дозировании в День 7 и День 14	наблюдается
$C_{avg, D7}$	средняя концентрация в плазме крови в течение интервала дозирования на 7-й день)	вычисляется как $AUC(0-\tau)$, деленная на τ
$C_{avg, D14}$	средняя концентрация в плазме крови в течение интервала дозирования в день 14	
$Fluct_{D7}$	Колебания в процентах для стабильных данных	$Fluct_{D7} = 100 \times [(C_{max, D7} - C_{min, D7})/C_{avg, D7}]$.
$Fluct_{D14}$	Колебания в процентах для стабильных данных	$Fluct_{D14} = 100 \times [(C_{max, D14} - C_{min, D14})/C_{avg, D14}]$.
Индекс накопления		День 1 и день 14, рассчитывается как $1/(1 - e^{-(k_{el} \times \tau)})$, где $\tau = 24$ часа

14.5.2 - Процедуры анализа

[0164] Плазма:

- Для определения РК использовалось фактическое время, рассчитанное относительно времени дозы.
- Временные точки, предшествующие C_{max} , которые были BLOQ, были установлены на нулевое значение для определения параметров РК
- Если конечная концентрация в плазме составляла BLOQ, концентрация в момент времени, предшествующий этому значению, считалась последней измеряемой концентрацией для расчета k_{el} .
- В случаях, когда %AUC_{exp} составлял >20%, параметры РК, которые зависели от точной характеристики, не рассчитывались (например, k_{el} , $t_{1/2}$, AUC_{INF}).
- k_{el} определялся по логлинейной регрессии, полученной как минимум по 3 последним количественно определяемым концентрациям, и не включал C_{max} ;

диапазон используемых данных определялся путем визуального осмотра полулогарифмического графика зависимости концентрации от времени. Хорошее соответствие регрессии оценивалось с помощью скорректированного квадрата коэффициента корреляции (R^2 скорректированный). Скорректированный R^2 линии регрессии через точки данных должен был быть не менее 0,8500, чтобы значение k_{el} считалось надежным.

[0165] Биопсия: замороженные 5 мм биоптаты кожи были разрезаны пополам, в результате чего на каждый биоптат приходилось два участка: верхняя половина и нижняя половина.

[0166] Два участка биопсийных образцов можно условно разделить на зоны, основываясь на описаниях толщины слоя кожи в учебниках (см. Noisakran S, Onlamoon N, Songprakhon P et al., Cells in Dengue Virus Infection In Vivo. Advances in Virology, 2010 (5) articleID:164878, researchgate.net/publication/221830194_Cells_in_Dengue_Virus_Infection_In_Vivo, accessed November 19, 2018):

- Верхняя половина: содержит эпидермис и дерму
- Нижняя половина: содержит дерму и жировую ткань.

[0167] Затем обе половины каждого биоптата были гомогенизированы и обработаны для определения концентрации пирензепина в обработанной и необработанной коже.

[0168] Общая оценка градиента распределения пирензепина сверху вниз при местном введении WinF90 и WinFB100 может быть сделана путем анализа верхней половины по сравнению с нижней половиной обработанных биоптатов кожи. Основное понимание распределения пирензепина вдали от местно обработанных участков можно получить, сравнивая концентрации пирензепина, обнаруженные в обработанной коже по сравнению с необработанными биоптатами кожи.

[0001] Концентрация пирензепина (нг/мл) в биоптатах кожи сравнивалась с уровнем концентрации в плазме крови испытуемого в момент времени сбора (8 часов после приема дозы), ближайший к моменту сбора биоптатов.

14.6 - Пример 14 Результаты

14.6.1 - Фармакокинетика плазмы крови

[0169] Полный профиль: Плазменный профиль ПК для всех составов пирензепина (WinFB34, WinF90 и WinFB100) привел к уровню пирензепина в плазме менее 1,7 нг/мл. Поскольку относительная экспозиция каждого родительского соединения была низкой, соответственно, первичный метаболит, десметил пирензепин, не был количественно определен ни у одного испытуемого, в любой временной точке, в любой день, и поэтому не был включен в последующий анализ ПК. К 14-му дню у всех испытуемых в группах активных доз во всех когортах наблюдались количественно определяемые уровни препарата. Однако высокая степень вариабельности между субъектами в каждой когорте не позволила определить статистическую значимость для соответствующих показателей ПК. Сравнение между тремя препаратами пирензепина не удовлетворяло критериям относительной биодоступности. Во всех случаях 90% CI для отношения популяционных геометрических средних между каждым контрастом не укладывался в пределы эквивалентности от 80% до 125%. Кроме того, из-за высокого уровня вариабельности нельзя было сделать никаких выводов в отношении пола и демографических характеристик.

[0170] Сравнение средних профилей выявило ранговый порядок WinFB34>WinFB100>WinF90 в отношении C_{max} , D_{14} , $AUC_{0-\tau}$, D_{14} и AUC_{inf} , D_{14} (Фигура 8, Таблица 11).

[0171] $T_{max, D1}$ составила 2-8 ч, 4 ч, 1-12 ч для WinFB34, WinF90 и WinFB100, соответственно, в то время как $T_{max, D14}$ составила 1,5-6 ч, 2-24 ч, 1-12 ч для WinFB34, WinF90 и WinFB100, соответственно. Статистических различий между когортами по T_{max} в дни 1, 7 или 14 не наблюдалось. Аналогично, не было отмечено статистически значимых различий в лечении для C_{max} или параметров экспозиции (AUC).

[0172] Показатель $t_{1/2}$ был относительно постоянным во всех когортах со средними значениями от 27 до 48 ч (Таблица 12). $C_{avg, D7}$ был аналогичным для всех составов (Таблица 10). После запланированного увеличения объема дозы (5 мл ежедневно с 8-го дня), как для WinF90, так и для WinFB100, $AUC_{0-\tau, D14}$ была приблизительно в два раза выше, чем в день 7, что было пропорционально удвоению объема дозы с 7-го дня (Таблица 9).

[0173] К 7 дню наблюдалась тенденция к двукратному накоплению уровня пирензепина в плазме (WinFB100, n=3), однако это было основано на ограниченных образцах для WinFB34 (n=2) и WinF90 (n=1) (Таблица 10, Фигура 8). Средний (SD) индекс накопления составил 2,211 (1,1208), 2,204 (0,4837) и 3,452 (2,3159) для когорт WinFB34, WinF90 и WinFB100, соответственно.

[0174] По когорте/рецептуре: Когорта 1 (WinFB34): При отдельном рассмотрении интенсивных дней отбора проб РК (1, 7 и 14), учитывая более низкую начальную дозу (2,5 мл в день в течение 7 дней), уровни пирензепина в плазме в дни 1 и 7 были ниже, чем в день 14. В день 1 в когорте 1 (WinFB34) (испытуемые 001-0002, 001-0005 и 001-0013) уровень пирензепина в плазме был менее 0,25 нг/мл, а к дню 7 у всех шести испытуемых из этой когорты уровень пирензепина был определяемым, причем у испытуемого 0007 уровень пирензепина достиг 1,53 нг/мл через 4 часа после приема дозы. К 14-му дню у испытуемого 001-0005 уровень был самым высоким (около 5 нг/мл), за ним следовал испытуемый 001-0001 (около 2 нг/мл). У всех остальных в когорте 1 уровень был менее 1,2 нг/мл.

[0175] В когорте 2 (WinF90) в день 1 была обнаружена одна точка для одного субъекта (субъект 001-0026) (0,692 нг/мл через 4 ч после приема дозы), при этом все остальные субъекты в этой когорте находились на уровне BLOQ. К 7-му дню у всех шести испытуемых были выявлены уровни пирензепина, причем самые высокие уровни были зарегистрированы у испытуемого 001-0028 (0,688 нг/мл через 1 ч после приема дозы), 001-0019 (0,671 нг/мл через 3 ч после приема дозы), 001-0034 (0,403 нг/мл через 2 ч после приема дозы), а у остальных испытуемых - менее 0,3 нг/мл. К 14-му дню у 5 испытуемых были выявляемые уровни (у испытуемого 001-0026 - BLOQ), у испытуемого 001-0030 - до 0,987 нг/мл через 6 часов после приема дозы, у остальных - 0,5 нг/мл или менее. Следует отметить, что у испытуемого 001-0036 был обнаружен уровень 1,66 нг/мл через 48 часов после приема дозы. Неясно, является ли этот результат аналитическим артефактом, результатом загрязнения образца или реальным результатом.

[0176] В когорте 3 (WinFB100) в день 1 у субъектов 001-0040, 001-0044, 001-0049 уровень пирензепина в плазме был менее 0,542 нг/мл. К 7 дню у 5 испытуемых уровень пирензепина был менее 0,45 нг/мл. К 14 дню у всех шести испытуемых уровень пирензепина составил 2,87 нг/мл через 1 час после приема дозы (испытуемый 001-0042).

[0177] После 14 дней местного применения средние уровни пирензепина располагались в следующем порядке: Когорта 1 > Когорта 3 > Когорта 2. Приблизительный коэффициент накопления 2 был отмечен для всех составов. Это было основано на показателях $t_{1/2}$, которые варьировались от среднего (SD) 24,391 (19,0681) ч, 27,453 (8,2823) ч и 48,232 (39,1123) ч для когорт 1, 2 и 3 соответственно.

Таблица 11: Сводка первичных параметров ПК

Параметр	Когорта 1 WinFB34	Когорта 2 WinF90	Когорта 3 WinFB100
$C_{max, D1}$	0.186 (0.0376) *	NA	0.330 (0.3005)
$C_{max, D7}$	0.450 (0.5379)	0.427 (0.2060)	0.310 (0.1086)
$C_{max, D14}$	1.670 (18087)	0.556 (0.2628)	1.031 (1.0051)
$C_{min, D7}$	0.083 (0.0662)	0.033 (0.0804)	0.135 (0.0353)
$C_{min, D14}$	0.534 (0.5960)	0.233 (0.0791)	0.396 (0.5024)
$T_{max, D1}$	8 (2,8)	4 (4,4)	8 (1,12)
$T_{max, D7}$	3.5 (1,12)	4.5 (1,12)	4 (3,8)
$T_{max, D14}$	4 (1.5,6)	8 (2,24)	3.5 (1,12)
$AUC_{0-\tau, D1}$	2.563 (0.6110)	NA	9.510**
$AUC_{0-\tau, D7}$	5.690 (0.4757)	5.324 (1.3520)	5.611 (1.7781)
$AUC_{0-\tau, D14}$	24.100 (25.7022)	10.058 (4.3008)	15.234 (16.3922)
$AUC_{0-\infty, D14}$	51.30 (45.452)	16.82 **	41.78 (31.442)

Значения T_{max} Среднее (мин., макс.)

*n=3, **n=1

Таблица 12: Сводка вторичных параметров РК

Параметр	Когорта 1 WinFB34	Когорта 2 WinF90	Когорта 3 WinFB100
k_{el}	0.03286 (0.014074)	0.02700 (0.007532)	0.02657 (0.019566)
$t_{1/2}$	27.391 (19.0681)	27.453 (8.2823)	48.232 (39.1123)
$C_{\tau, D1}$	0.094 (0.0347) *		0.216**
$C_{\tau, D7}$	0.172 (0.0085) *	0.178 (0.0269)	0.159 (0.0439)
$C_{\tau, D14}$	0.589 (0.6138)	0.350 (0.1026)	0.402 (0.4151)
$C_{trough, D7}$	0.0800 (0.07521)	0.0380 (0.09308)	0.1600 (0.04163)
$C_{trough, D14}$	0.5642 (0.59619)	0.2498 (0.11455)	0.4433 (0.48780)
$C_{avg, D7}$	0.237 (0.0198) *	0.222 (0.0563)	0.234 (0.0741)
$C_{avg, D14}$	1.004 (1.0709)	0.419 (0.1792)	0.634 (0.6830)
$Fluct, D7$	241.104 (274.2705) *	137.091 (119.2891)	73.030 (16.5213)
$Fluct, D14$	107.455 (40.9046)	72.165 (30.0820)	99.562 (62.2334)
Индекс накопления, D7	3.288 (0.8890) ***	2.145**	2.091 (0.9593)

Индекс накопления, D14	2.211 (1.1208)	2.204 (0.4837)	3.452 (2.3159)
------------------------------	----------------	----------------	----------------

*n=3, **n=1, ***n=2

14.6.2 - Биопсия кожи

[0178] Результаты биопсии кожи были доступны только для WinF90 (когорта 2) и WinFB100 (когорта 3). Для обоих составов пирензепин был обнаружен на более высоком уровне в верхнем слое обработанного образца биопсии кожи (теленка) (с преобладанием эпидермиса и дермы), по сравнению с нижним (дерма и жировая ткань) слоем. Как и в наборе данных по плазме, в данных по концентрации в биоптатах кожи в обеих когортах была отмечена большая межсубъектная вариабельность.

[0179] Для WinF90/группы 2 наблюдался 6-кратный градиент концентрации сверху вниз на обработанной коже, что, вероятно, обусловлено потоком пиренземина из системы местной доставки; и 2-кратный градиент концентрации сверху вниз на необработанной коже (бедро). Появление пиренземина в необработанной коже может быть функцией физико-химических свойств лекарственного вещества, а не состава препарата. Пирензепин относительно гидрофилен (Log P= 0,6, Растворимость: 0,0682 мг/мл) (см. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4848#section=MeSH-Entry-Terms accessed August 27), и поэтому не ожидается, что он будет накапливаться в жировом слое нижнего слоя биоптата кожи, а скорее будет преимущественно накапливаться в интерстициальной жидкости в дерме, в соответствии с некоторыми вариантами реализации. См. Groenendaal W, von Basum G, Schmidt K et al. Количественная оценка состава человеческой кожи для разработки датчика глюкозы. J. Diabetes and Technology, 2010, 4(5), 1032-1040. По этой же причине распределение в необработанную кожу из кровотока также не ожидается высоким в некоторых вариантах осуществления изобретения (таблица 13, фигура 13 и 14).

[0180] Для WinFB100/группы 3 наблюдался 14-кратный градиент концентрации сверху вниз на обработанной коже и 9-кратный градиент концентрации сверху вниз на необработанной коже. Интересно, что экспозиция плазмы испытуемого не коррелировала с относительной концентрацией пиренземина в коже для обоих препаратов. Например, препарат WinF90, использованный в когорте 2, с большей вероятностью удерживал пирензепин в коже, о чем свидетельствует большее количество пиренземина в нижнем слое

биопсийного образца кожи. Однако этого не наблюдалось для WinFB100, дозированного в когорте 3, где меньшее количество пирензепина сохранялось в нижнем слое.

Таблица 13: Концентрации пирензепина в биоптатах для обработанной и необработанной кожи

Тема	Формула	Пирензепин в плазме. 8 ч после приема дозы День 14 (нг/мл)	Обработанный телянок Верхняя половина (нг/мл)	Обработанный телянок Нижняя половина (нг/мл)	Неочищенное бедро Верхняя половина (нг/мл)	Неочищенное бедро Нижняя половина (нг/мл)
001-0036	WinF90	0.539	5310	1720	521	233
001-0019	WinF90	0.263	14300	1810	150	20.8
001-0030	WinF90	0.765	7340	1050	436	405
001-0034	WinF90	0.329	12900	1740	536	64
Средний (SD)		0.474 (0.2269)	9962.5 (4319.19)	1580.0 (355.4)	410.8 (179.32)	180.7 (175.34)
Мин, Макс		0.263, 0.765	5310, 14300	1050, 1810	150, 536	20.8, 405
Медиана		0.434	10120.0	1730.0	478.0	148.5
001-0042	WinFB100	2.07	10300	1670	9.97	0
001-0040	WinFB100	0.497	4620	245	349	27.0
001-0045	WinFB100	0.162	5520	159	7.04	0
001-0046	WinFB100	0.146	10200	256	4.16	0
001-0049	WinFB100	0.715	3160	210	11.9	3.93
001-0044	WinFB100	0.855	1610	53.4	142	28.3
Средний (SD)		0.741 (0.711)	5901.67 (3620.621)	432.2 (601.86)	87.35 (138.92)	9.87 (13.861)
Мин, Макс		0.146, 2.07	1610, 10300	53.4, 1670	4.16, 349.0	0, 28.3
Медиана		0.606	5070	227.50	10.94	1.965

Приблизительное время взятия биопсии через 8 часов после приема дозы в день 14

[0181] Плазменные профили пирензепина и концентрации в обработанных и необработанных образцах биоптатов кожи после 14 дней местного применения трех различных составов пирензепина (WinFB34, WinF90 и WinFB100) были определены в соответствии с протоколом WST-PZP-001.

[0182] После ежедневного введения на кожу пирензепин обнаруживался в плазме с первого дня у некоторых, но не у всех испытуемых (когорта 1: 001-0002, 001-0005, 001-0013; когорта 2: 001-0026; когорта 3: 001-0040, 001-0044, 001-0049). На 7-й день AUC0-

tau, D7 была одинаковой для всех когорт, однако критерии относительной биодоступности не могли быть удовлетворены из-за малого количества испытуемых и высокой вариабельности. После удвоения дозы на 8-й день AUC0-tau, D14 была удвоена. К 14-му дню у всех испытуемых во всех когортах наблюдался количественно определяемый уровень препарата. Однако непараметрический анализ Tmax, D1, Tmax, D7 и Tmax, D14 для каждой когорты не выявил существенных различий между препаратами. Средний t1/2 по трем когортам и составам варьировал от приблизительно 27 до 48 ч, а индекс накопления составлял приблизительно 2. Учитывая вариабельность данных о концентрации и малое количество испытуемых, обобщения по половой и демографической принадлежности не было сделано.

[0183] Результаты биопсии кожи в группах 2 и 3 показали, что пирензепин преимущественно удерживался в эпидермисе/дерме кожи (верхний слой биопсийного образца), а нижний слой биопсийного образца (дерма и жировая ткань) удерживал меньшую дозу. Однако во всех слоях кожи, как обработанных, так и необработанных, сохранялась более высокая концентрация пиренземина по сравнению с концентрацией в плазме.

1. ПРИМЕР 15: УПРОЩЕНИЕ РЕЦЕПТУРЫ СВОБОДНОГО ОСНОВАНИЯ ПИРЕНЗЕПИНА ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТЕХНИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ И МАСШТАБИРОВАНИЯ

[0184] Оптимизация рецептур была проведена для упрощения ведущих рецептур (WinF84 и WinFB20), чтобы сделать возможным технический перенос и расширение масштаба. В связи с ранее использованным подходом к разработке рецептур, основанным на наслоении, была выдвинута гипотеза, что компоненты ведущих рецептур могут быть упрощены до определенной степени в поддержку деятельности по расширению масштаба. Было показано, что такое упрощение компонентов состава не оказало никакого влияния на текучесть рецептур. Ингредиенты рецептур приведены в Таблица 14 и Таблица 15. Результаты исследования потока представлены на Фигуре 15 и Фигуре 16.

[0185] Биопсии кожи были собраны через 22 часа после местного применения, и была определена общая доставленная доза (Фигура 15).

[0186] Результаты биопсии кожи показали, что варианты составов, раскрытых в настоящем документе, преимущественно удерживались в эпидермисе/дерме кожи (верхний

слой образца биопсии), тогда как нижний слой образца биопсии (дерма и жировая ткань) удерживал меньшую часть дозы (Фигура 16). Также показана общая доставленная доза через 4 часа и 20 часов после введения составов.

Название состава	WinFB 20w/BHT	WinFB30	WinFB31	WinF90	WinF90+LL	WinF90B+LL	WinF84
Примечания по составу							
Доза (мкл):	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Масс. % пирензепина	4	4	4	7.75	7.75	7.75	7.72
Ингредиент	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %
Пирензепин, свободное основание	4	4	4				
Вода	8	8					
ДМСО	16	16	16				
Бридж S20	3.2						
Бридж L4	3.2	3.2	3.2				
Лаурил-лактат	1.6	1.6	1.6				
Этанол	32	33.6	37.6				
Пропилен-гликоль	31.9	33.5	37.5				
ВНТ	0.1	0.1	0.1				
Пирензепин дигидро-хлорид				7.75	7.75	7.75	7.72
Вода				44	44	44	42.67
NaOH				pH 5.5	pH 5.5	pH 5.5	0.74
Лимонная кислота				0.41	0.41	0.41	0.23

Цитрат натрия, дигидрат				2.22	2.22	2.22	1.25
ДМСО				12	12	12	10.47
Бридж S20				2.75	2.75		2.79
Бридж L4				2.75	2.75	2.75	2.79
Этанол				20	20	20	18.98
Пропилен-гликоль				7	7	7	6.98
Глицерин							2.46
Лаурил-лактат					1.5	1.5	
Бензиловый спирт							2.09
ВНТ				0.05	0.05	0.05	0.05

Таблица 14. Упрощение составов дигидрохлоридной соли пиренземина и свободного основания пиренземина

Название состава Ингредиент	WinFB30 масс./масс. %	WinFB33 масс./масс. %	WinFB34v1 масс./масс. %
Пирензепин, основание	4	4	4
Вода	8	8	8
Диметилсульфоксид	16	16	16
Бридж L4	3.2	3.2	3.2
Лауриллактат	1.6		
Изопропилмиристат		2	
Crodamol GTCC			2
Этанол	33.6	33.4	33.4
Пропиленгликоль	33.5	33.3	33.3
ВНТ	0.1	0.1	0.1

Таблица 15. Упрощение рецептур свободных оснований пирензепина

2. ПРИМЕР 16: СКРИНИНГ РЕЦЕПТУР СВОБОДНОГО ОСНОВАНИЯ ПИРЕНЗЕПИНА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ВРЕМЕНИ ВЫСЫХАНИЯ И УВЕЛИЧЕНИЯ ВЯЗКОСТИ

[0187] Оптимизация состава была проведена для улучшения скорости высыхания состава и увеличения вязкости состава для улучшения удобства применения в поддержку более длительного использования в клинических исследованиях. Были подготовлены плацебо-формулы Winfb34, включающие ряд изменений в носителе Winfb34, с особым вниманием к снижению концентрации пропиленгликоля, который, как считалось, отвечает за увеличение времени высыхания. На основании отзывов (включая косметические ощущения и время высыхания), полученных от группы испытуемых, в средство winfb34 были внесены соответствующие изменения. Затем серия из четырех составов, содержащих пирензепиновую основу, была протестирована против состава winfb34, а также гелевой версии winfb34. Ингредиенты рецептур приведены в таблице 16. Результаты исследования флюса показаны на фигуре 17.

[0188] Результаты биопсии кожи показали, что варианты составов, раскрытых в настоящем документе, преимущественно удерживались в эпидермисе/дерме кожи (верхний слой образца биопсии), тогда как нижний слой образца биопсии (дерма и жировая ткань) удерживал меньшую часть дозы (Фигура 17). Также показана общая доставленная доза через 3 часа, 6 часов и 24 часа после введения составов.

Название состава	WinFB34	WinFB34, гель	WinFB50	WinFB51	WinFB52	WinFB53
Ингредиент	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %
Пирензепин, основание	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Вода	4.0	4.0				
Диметил-сульфоксид, USP	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
Каприновый/каприловый триглицерид, NF	2.0	2.0	10.0	10.0	5.0	5.0
Леурет-4, (PhEur), Бридж L4	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Этанол, USP	35.5	34.3	57.0	55.5	56.0	54.5
Пропилен-гликоль, USP	35.5	34.3	10.0	10.0	15.0	15.0
Циклометикон		1.0			1.0	1.0
НУ119		1.5		1.5		1.5

Таблица 16: Свободные основания пирензепина, модифицированные для улучшения времени высыхания

3. ПРИМЕР 17: СКРИНИНГ СВОБОДНЫХ ОСНОВАНИЙ ПИРЕНЗЕПИНА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ВРЕМЕНИ ВЫСЫХАНИЯ И ПОВЫШЕНИЯ ВЯЗКОСТИ БЕЗ ДОБАВЛЕНИЯ ЦИКЛОМЕТИКОНА

[0189] Оптимизация рецептуры была проведена для улучшения привлекательности для конечного пользователя (т.е. улучшения времени высыхания, небольшого увеличения вязкости) и удаления циклометикона, характерного для WinFB53. Затем серию из пяти составов, содержащих основание пирензепина, тестировали против состава свинца WinFB34 (без ВНТ для простоты). Ингредиенты рецептур приведены в Таблице 17. Результаты исследования этого флюса показаны на фигуре 18.

[0190] Результаты биопсии кожи показали, что варианты составов, раскрытых в настоящем документе, преимущественно удерживались в эпидермисе/дерме кожи (верхний

слой биопсийного образца), тогда как нижний слой биопсийного образца (дерма и жировая ткань) удерживал меньшую часть дозы (Фигура 18). Также показана общая доставленная доза через 3 часа, 6 часов и 24 часа после введения составов.

Название состава	WinFB34	WinFB60	WinFB61	WinFB62	WinFB63	WinFB64
Ингредиент	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %	масс./масс. %
Пирензепин, основание	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Вода	4.0					
Диметилсульфоксид, USP	16.0	12.0	16.0	16.0	16.0	16.0
Каприновый/каприловый триглицерид	2.0	5.0	20.0	15.0	10.5	10.0
Лаурет-4, (PhEur), Бридж L4	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Этанол, USP	34.8	42.5	40.5	45.5	47.0	42.5
Пропиленгликоль, USP	34.8	32.0	15.0	15.0	18.0	15.0
Цетиловый спирт						8.0
НУ 119	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

Таблица 17: Свободные основания пирензепина, модифицированные для уменьшения времени высыхания и увеличения вязкости, без циклометикона

[0191] Пример 18: Результаты на человеке

[0192] Пример 18. Лечение субъекта с диабетической периферической невропатией

[0193] Мужчины и женщины, имеющие периферическую невропатию, проходят скрининг на основе периферической невропатии, вызванной диабетом (тип 1 или тип 2), химиотерапией, ВИЧ, хирургическим вмешательством или другими оскорблениями или травмами. Пациенты могут быть обследованы для оценки внешнего вида кожи и ее эластичности, силы и гибкости периферических придатков, походки, лодыжечных

рефлексов, наличия язв, а также проводится тестирование нитей Семмса-Вайнштейна. В некоторых случаях до начала исследования также может быть проведена электромиография, ультразвуковая терапия и/или анализ крови. Симптоматика зависит от типа периферической невропатии, которую лечат, но обычно включает боль, онемение, покалывание, нарушение равновесия, фасцикуляции, мышечные судороги или потерю чувствительности. Многие из испытуемых, возможно, ранее получали лечение препаратами Cymbalta®, Lyrica® или Nucynta®. Биопсия пунша кожи берется из икры и/или лодыжки ноги каждого испытуемого с использованием стандартных процедур следующим образом.

[0194] Это исследование должно было оценить эффективность WST-057 для увеличения IENFD, присутствующего в пуншевых биопсиях, взятых из области задней части голени. Плотность внутриэпидермальных нервных волокон будет подсчитана в этих пуншевых биопсиях, и изменение плотности будет измерено между скринингом и концом каждого визита. Чем больше нервов или выше плотность нервных волокон, тем лучше ощущения.

[0195] Норфолкский опросник для пациентов по измерению качества жизни (QOL)

[0196] Это будет выполнено для определения влияния однократного ежедневного местного дозирования WST-057 на измерение качества жизни. Баллы, полученные с помощью опросника QOL, будут табулированы на каждом визите, чтобы определить, можно ли измерить улучшение качества жизни с помощью этой шкалы между скринингом и визитом на 24-й неделе. Все симптомы (1-7) оцениваются либо как 1, либо как 0, что указывает на наличие или отсутствие симптома. За исключением вопросов 31 и 32, остальные пункты оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта (0-4, от "нет проблем" до "серьезные проблемы"). В вопросе 31 "Хорошо", средний пункт, оценивается как 0. "Очень хорошо" оценивается как -1, "Отлично" оценивается как -2. "Хорошо" оценивается как 1, а "Плохо" оценивается как 2. В вопросе 32 "Примерно так же", средний пункт, оценивается как 0. "Несколько лучше" оценивается как -1, "Намного лучше" оценивается как -2. "Несколько хуже" оценивается как 1, а "Намного хуже" оценивается как 2. Более высокий балл указывает на худшую оценку качества жизни, связанного с невропатией, чем более низкий.

[0197] Другие показатели результатов:

[0198] Количественный тепловой порог (QST) Количественный вибрационный порог (QVT)

[0199] Определить влияние однократного ежедневного приема препарата WST-057 на QST и QVT. Сенсорные и вибрационные датчики, прикрепленные к прибору, измеряющему реакцию, будут прикладываться к ногам пациентов, чтобы определить, есть ли улучшение с момента скринингового визита до 24 недель после приема препарата. Чем ниже порог тепловых и вибрационных ощущений, тем лучше самочувствие или меньше нейропатия.

[0200] Субъекты были проинструктированы наносить местный раствор изобретения на ноги один раз в день в одно и то же время, обычно перед сном, и в зависимости от степени тяжести в икры.

[0201] После одного или двух месяцев лечения симптоматическое облегчение достигается у большинства субъектов. Некоторым субъектам с более тяжелой симптоматикой требуется больше недель лечения до достижения симптоматического облегчения. Биопсия кожи размером 3 мм берется на исходном уровне и в течение трех-шести месяцев после лечения в зависимости от реакции субъекта. Контрольный биоптат и биоптат после лечения анализируются для определения плотности эпидермальных нервных волокон и сравниваются для определения эффективности лечения.

[0202] Примеры с 18.1 по 18.6 иллюстрируют успешное применение композиции для местного применения, включающей 4% пирензепина в растворе по изобретению, для лечения периферической невропатии. В композиции для местного применения, использованной в каждом из примеров, использовали ДМСО в качестве растворителя с низкой летучестью и алкиловый эфир полиэтиленгликоля в качестве полиэфирного поверхностно-активного вещества, а концентрация пирензепина в используемых композициях для местного применения составляла 4% по весу от общего веса местного средства.

[0203] Пример 18.1

[0204] Диабетическая периферическая невропатия - тип 1

[0205] 59-летний белый мужчина с диабетом 1 типа с 20 лет начал страдать от непроизвольного движения мышц в икрах в течение 2 лет. В течение следующих шести

месяцев у субъекта возникло несколько проблем со здоровьем, включая острые боли в ступнях, мышечные судороги в икрах, боли в ступнях и ногах, проблемы с равновесием, и он потерял способность выполнять любые упражнения для ног. По результатам ЭМГ-теста у него была диагностирована диабетическая периферическая невропатия. Пациент также страдал от фасцикуляций в икрах, которые мешали нормальному сну. Пациент начал наносить 4% раствор пирензепина на ступни и ноги перед сном. В течение 3 недель пациент заметил, что фасцикуляции стали не такими сильными, и он смог заснуть. В конечном итоге, в течение следующих нескольких месяцев применения препарата другие симптомы стали значительно слабее.

[0206] Пример 18.2

[0207] Сахарный диабет Инсулинзависимая периферическая невропатия

[0208] 52-летний чернокожий мужчина в течение нескольких лет страдал от боли и онемения обеих ног из-за периферической невропатии, вызванной инсулинозависимым сахарным диабетом. Боль была настолько сильной, что от хронической боли человек не мог спать. Даже обычные обезболивающие препараты не помогали. Пациент ежедневно наносил 4% раствор пирензепина на кожу в области боли. В течение 3-х месяцев пациент почувствовал облегчение боли и ослабление чувства онемения в обеих ногах. После этого пациент смог спокойно спать. Пациент продолжает успешно использовать раствор для облегчения состояния.

[0209] Пример 18.3

[0210] Хирургически индуцированная периферическая невропатия (HNP)

[0211] 72-летняя белая женщина перенесла операцию на сонных артериях, после которой на шее остался 6-дюймовый шрам, а нервы на левой челюсти были парализованы на 18 месяцев - потеря чувствительности. 4% раствор пирензепина наносился на лицо ежедневно в течение 3 недель. Значительное повышение (~90%) ощущений (температура и легкое прикосновение) вернулось к области лица и сохранилось, несмотря на прекращение приема препарата (6 месяцев).

[0212] Пример 18.4

[0213] Профилактика периферической невропатии, вызванной химиотерапией

[0214] 54-летняя азиатка с карциномой эндометрия 3 стадии проходила радиохимиотерапию (цисплатин, затем четыре раунда комбинации карбоплатин-таксол). За несколько дней до начала химиотерапии она нанесла раствор пирензепина и продолжала наносить. Пациентка почувствовала невропатию после первого раунда карбоплатина. В течение первых нескольких дней у нее появились боли и онемение ног и рук, вызванные периферической невропатией от химиотерапии. Затем периферическая невропатия утихла. Она продолжала наносить на кожу ног и рук раствор пирензепина для местного применения. Боль и онемение в руках и ногах не вернулись.

[0215] Пример 18.5

[0216] Периферическая невропатия, вызванная химиотерапией

[0217] У 74-летнего белого мужчины была диагностирована крупноклеточная базальноклеточная неходжкинская лимфома. Он проходил лечение по схеме R-CHOP, включающей Винкристин и высокие дозы Преднизона, шесть курсов лечения проводились с интервалом в три недели. Примерно в середине цикла химиотерапии он почувствовал сильную слабость в ногах до такой степени, что не мог подняться из сидячего положения. После курса химиотерапии у него онемели ступни, и нарушилось равновесие. Упражнения для ног восстановили контроль над ногами, но не ощущения. Кожа стоп, вплоть до линии носков, и кончики пальцев полностью онемели. Испытуемый начал наносить 4% раствор пирензепина после душа. Через несколько месяцев вернулись ощущения и покалывание, включая незначительную боль. Также улучшилось равновесие. Еще через несколько месяцев боль утихла, улучшились ощущения и равновесие.

[0218] Пример 18.6

[0219] Идиопатическая периферическая невропатия

[0220] 76-летняя белая женщина начала чувствовать онемение и покалывание в ногах и руках по неизвестным идиопатическим причинам, она была неспособна обходить предметы ногами, у нее усилилось нарушение равновесия. Она начала ежедневно применять 4% раствор пирензепина. После месяца применения у нее началось усиление

чувствительности. После первого месяца она также ходила на физиотерапию, где применялась электростимуляция. Терапевт отметил, что она смогла почувствовать стимуляцию на уровне 8, тогда как до применения раствора она не могла почувствовать стимуляцию до уровня 25. Испытуемая также впервые заметила, что гелевый пакет, приложенный к ней во время лечения, нагрелся. Через несколько месяцев у нее больше не было дисбаланса и она больше не натывалась на предметы ногами. Хотя она не заметила существенных дополнительных изменений, она отметила, что неделя неиспользования значительно ухудшает состояние.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Препарат для местного применения, включающий: (i) антагонист мускариновых ацетилхолиновых рецепторов или соль или производное, (ii) растворитель с низкой летучестью и (iii) алкиловый эфир полиалкиленгликоля.

2. Препарат для местного применения по пункту 1, в котором антагонист мускариновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из группы, состоящей из: пирензепина, свободного основания пирензепина и соли пирензепина.

3. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-2, где указанный растворитель с низкой летучестью представляет собой ДМСО.

4. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-3, где указанное полиэфирное поверхностно-активное вещество представляет собой алкиловый эфир полиэтиленгликоля.

5. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-4, дополнительно включающий сложный эфир жирной кислоты.

6. Препарат для местного применения по пункту 5, где сложный эфир жирной кислоты представляет собой лаурил лактат.

7. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-6, дополнительно включающий каприновый триглицерид.

8. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-7, дополнительно включающий бензиловый спирт.

9. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-8, дополнительно включающий диметил изосорбид.

10. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-9, в котором антагонистом мускариновых ацетилхолиновых рецепторов является соль пирензепина, а композиция включает менее 20% соли пирензепина.

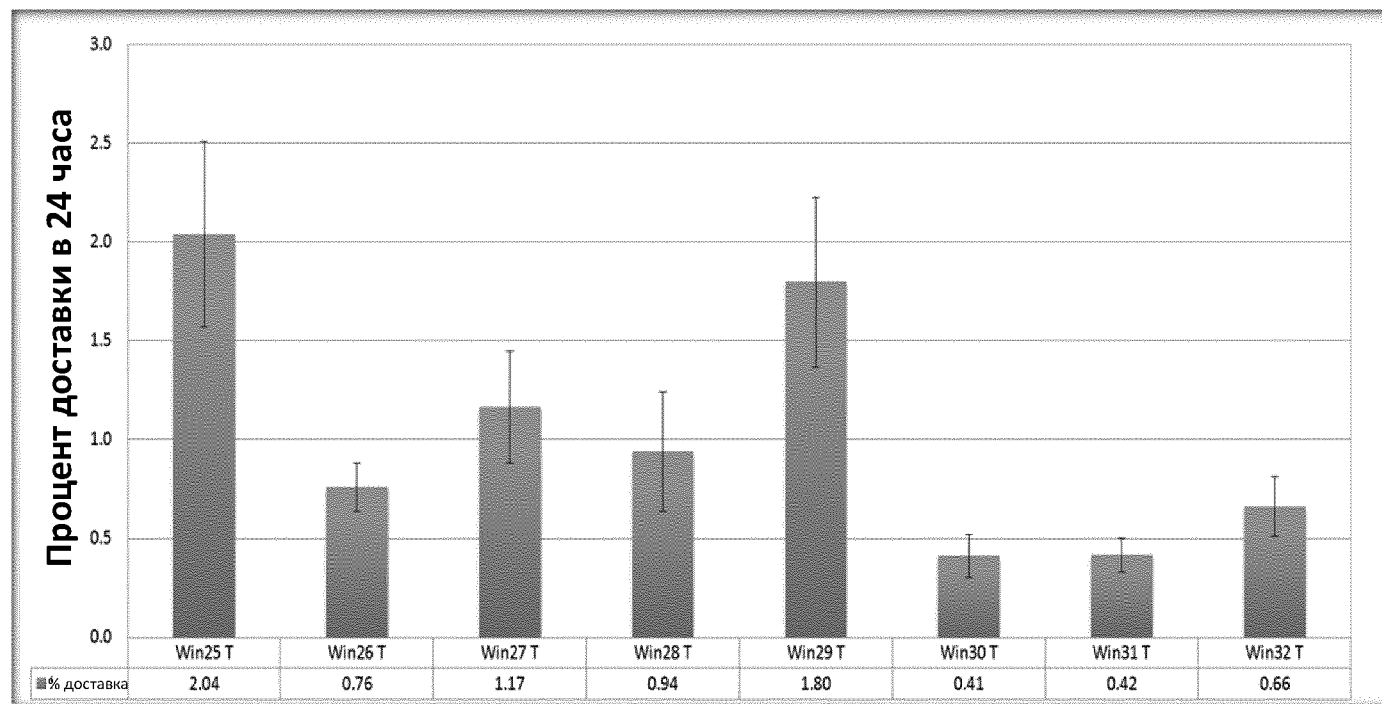
11. Препарат для местного применения по пункту 2, в котором антагонистом мускариновых ацетилхолиновых рецепторов является пирензепин в свободной форме, а композиция включает менее 10% пирензепина в свободной форме.

12. Препарат для местного применения по пункту 11, в котором препарат для местного применения включает примерно от 1 до 5% свободного основания пирензепина.

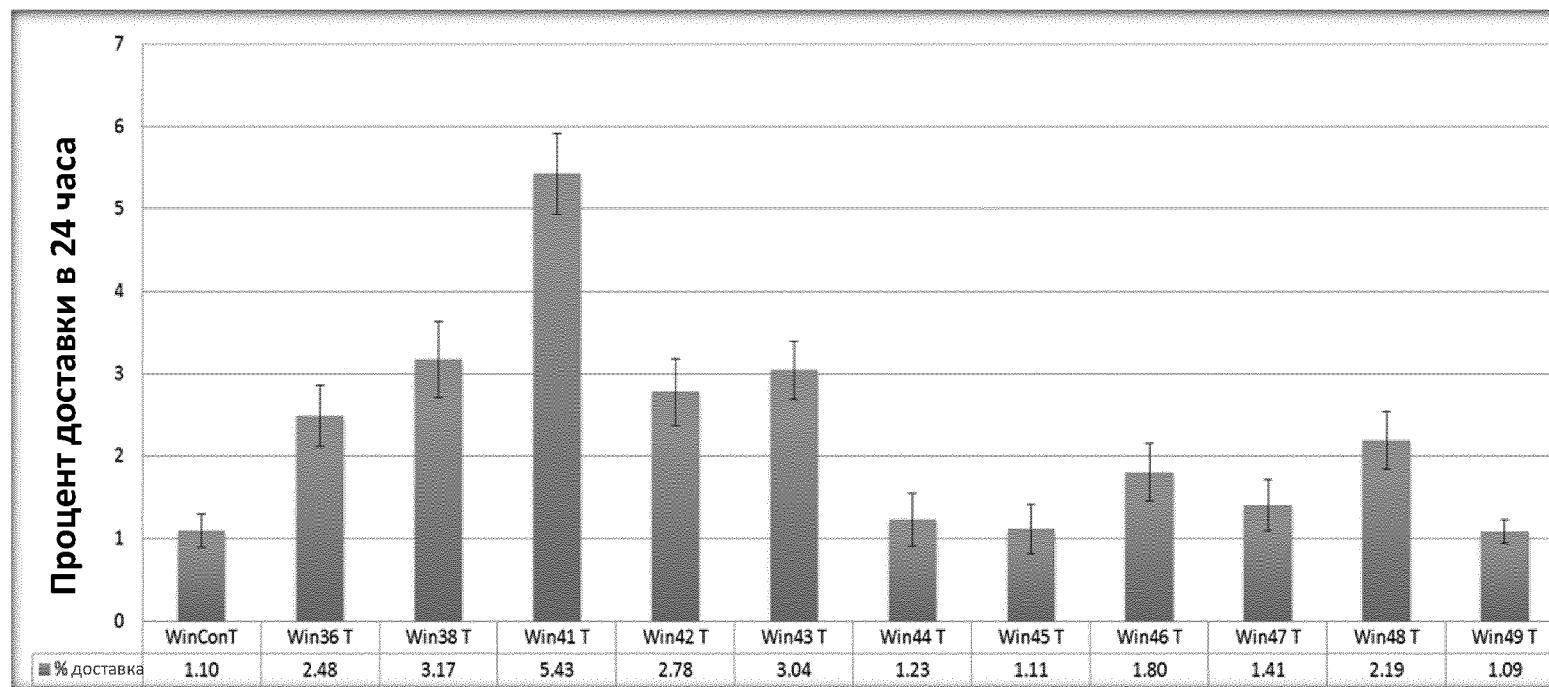
13. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-12, где препарат для местного применения выбран из геля, лосьона, крема, мази и жидкого препарата.
14. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-13, дополнительно включающий мышечный релаксант или соединение для снятия судорог.
15. Препарат для местного применения по пункту 12, в котором мышечный релаксант или соединение для снятия судорог выбрано из иона магния, витаминов B1, B2, B6 и/или витамина B12.
16. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-15, дополнительно включающий соединение, способствующее сну человека.
17. Препарат для местного применения по любому из пунктов 1-16, дополнительно включающий анестезирующее или анальгезирующее соединение.
18. Препарат для местного применения по пункту 17, где указанное анальгетическое соединение представляет собой аминокэфир или амид.
19. Препарат для местного применения по пункту 17, где указанное анальгетическое соединение представляет собой каннабиноид.
20. Препарат для местного применения по пункту 1, где время высыхания препарата составляет от около 30 секунд до около 30 минут.
21. Препарат для местного применения по пункту 1, где вязкость препарата составляет от около 300 мПа.с до около 15 000 мПа.с.
22. Препарат для местного применения по пункту 1, где препарат включает дозу пирензепина от около 40 г/см² до около 120 г/см².
23. Препарат для местного применения по пункту 22, где препарат представляет собой дозу пирензепина от около 40 г/см² до около 120 г/см², предназначенную для доставки через эпидермис.
24. Препарат для местного применения по пункту 23, в котором состав предназначен для доставки в эпидермис в течение от 18 часов до 24 часов.
25. Препарат для местного применения по пункту 24, в котором состав предназначен для доставки через эпидермис в течение примерно 22 часов.
26. Способ ингибирования, улучшения, уменьшения тяжести, лечения, задержки начала или предотвращения одного или более симптомов периферической невропатии у субъекта, включающий местное введение субъекту топического состава по пункту 1.

27. Способ по пункту 26, где периферическая нейропатия выбрана из группы, состоящей из диабетической периферической нейропатии I типа, диабетической периферической нейропатии II типа, инсулинозависимой периферической нейропатии при сахарном диабете, хирургически индуцированной периферической невропатии, химиотерапевтически индуцированной периферической невропатии, индуцированной инфекционными заболеваниями периферической невропатии и идиопатической периферической невропатии.

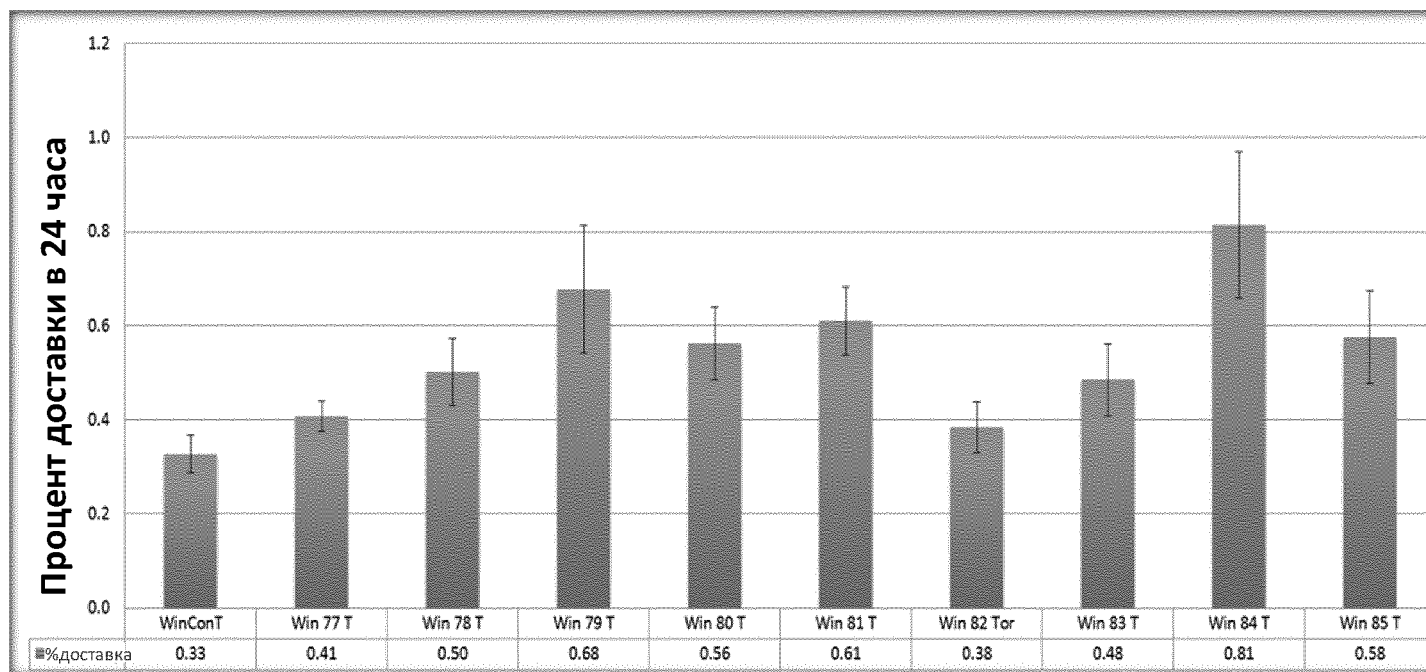
28. Способ по пункту 27, где инфекционное заболевание представляет собой ВИЧ.



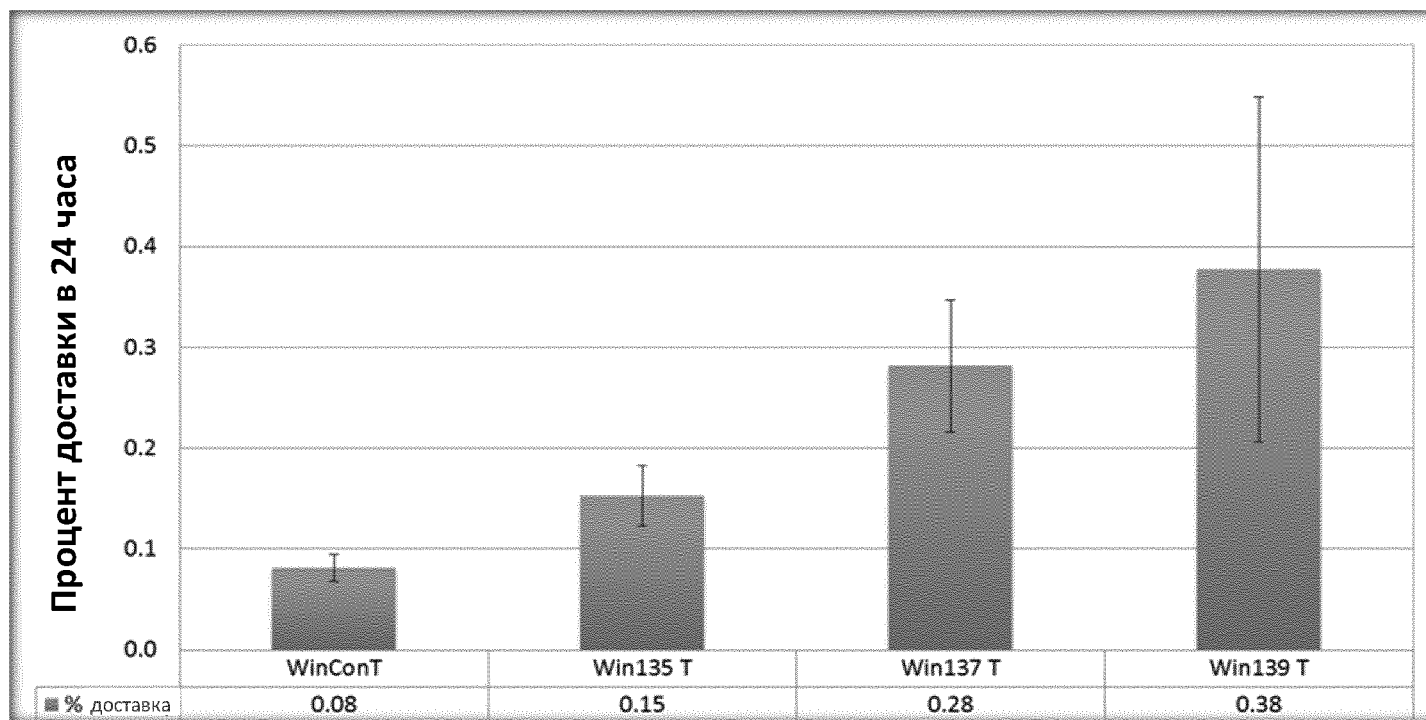
ФИГ. 1



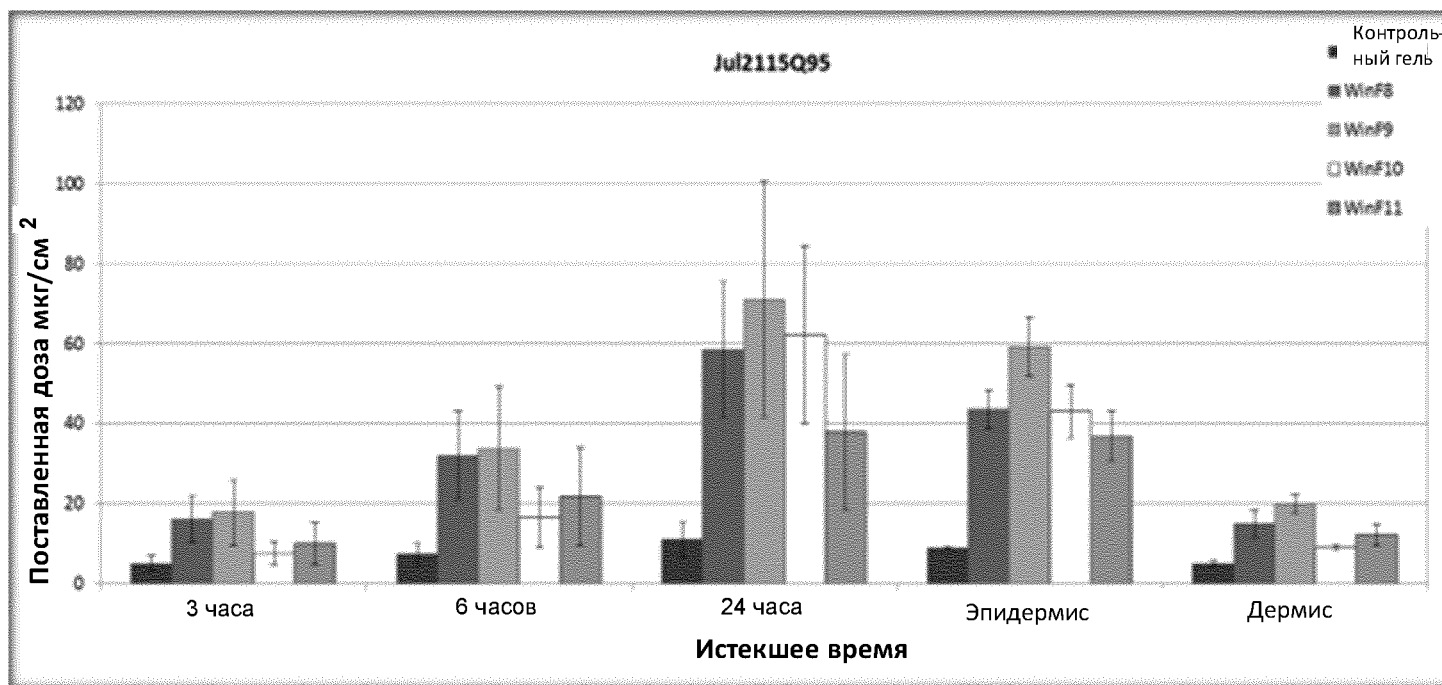
ФИГ. 2



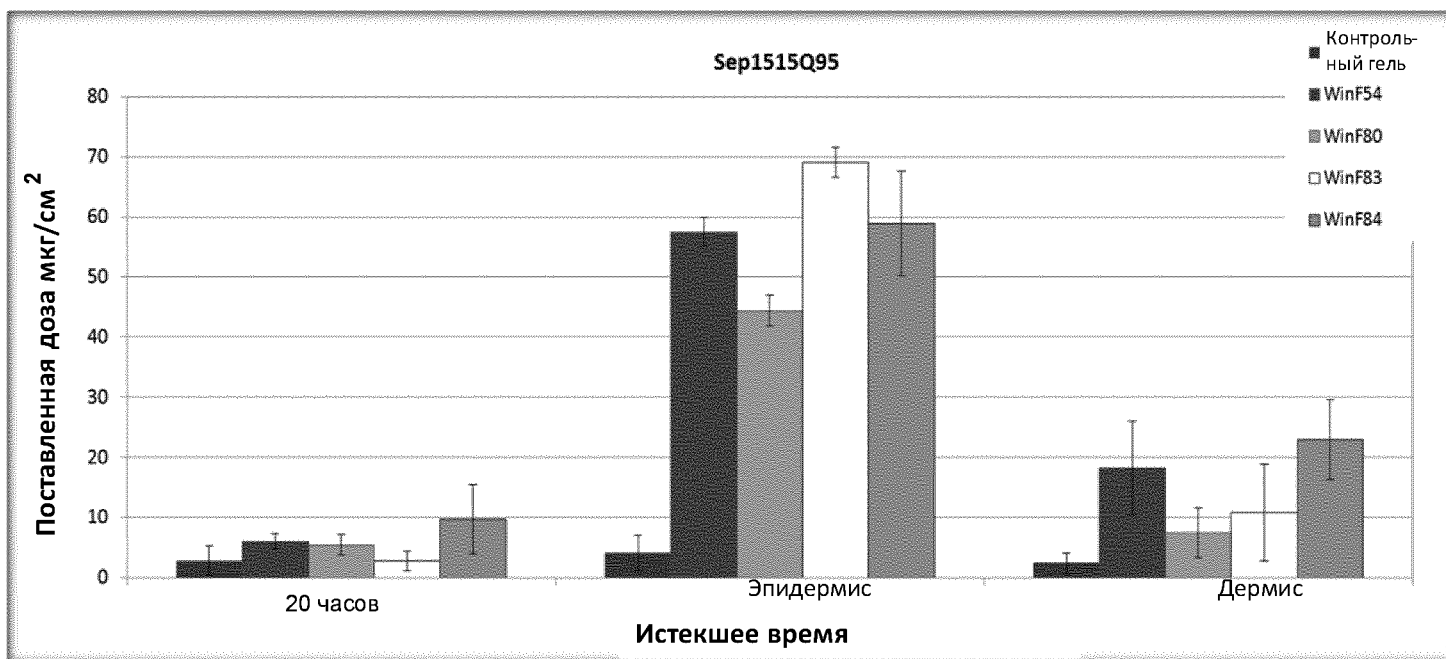
ФИГ. 3



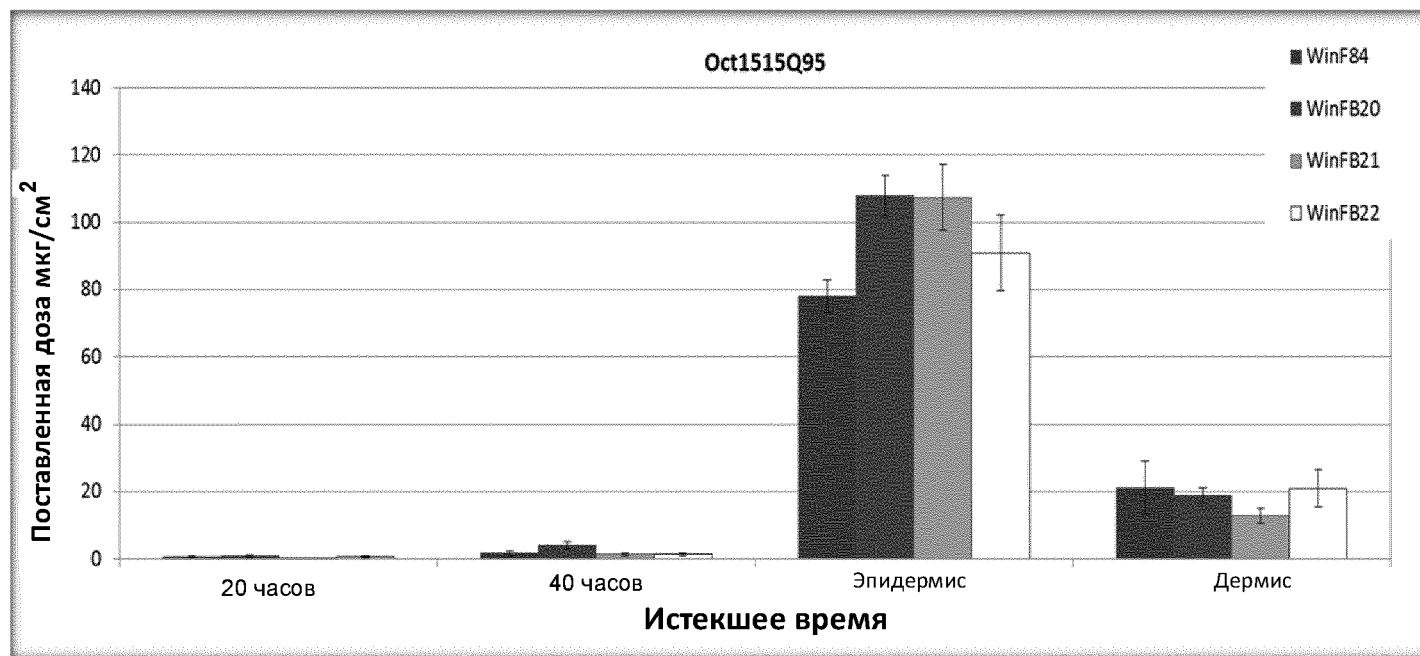
ФИГ. 4



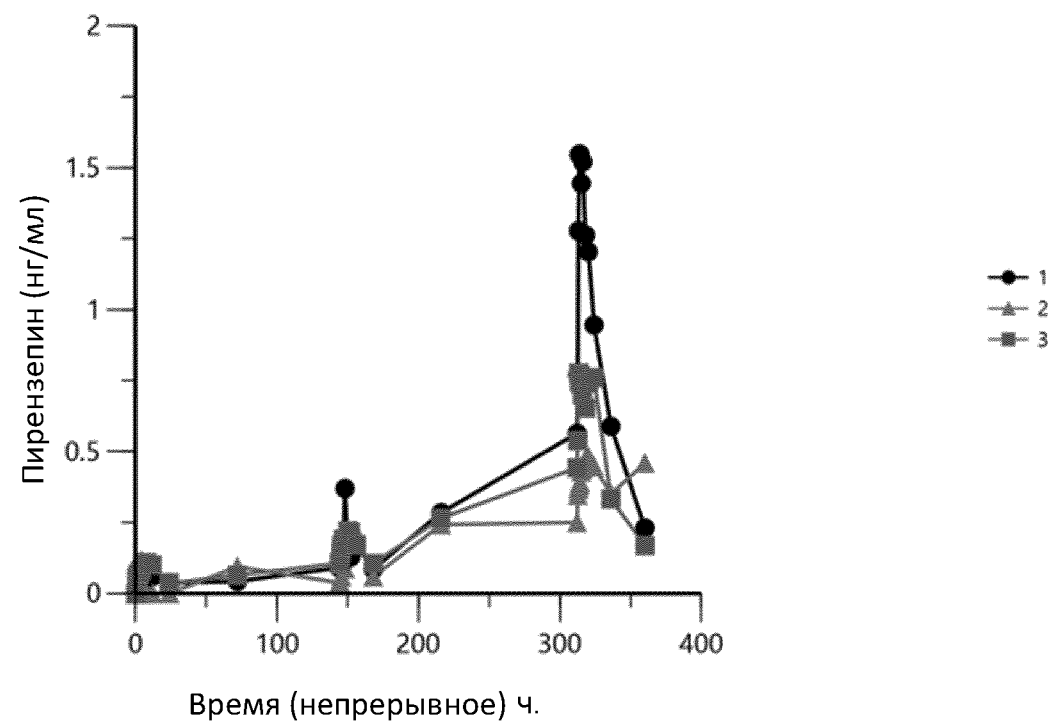
ФИГ. 5



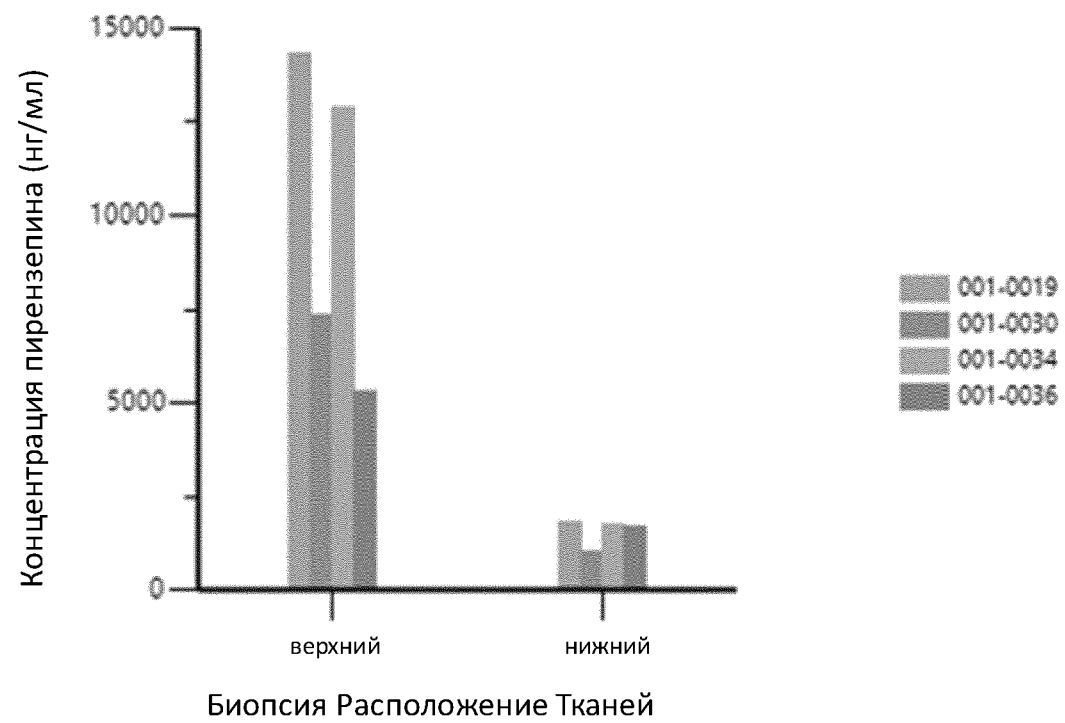
ФИГ. 6



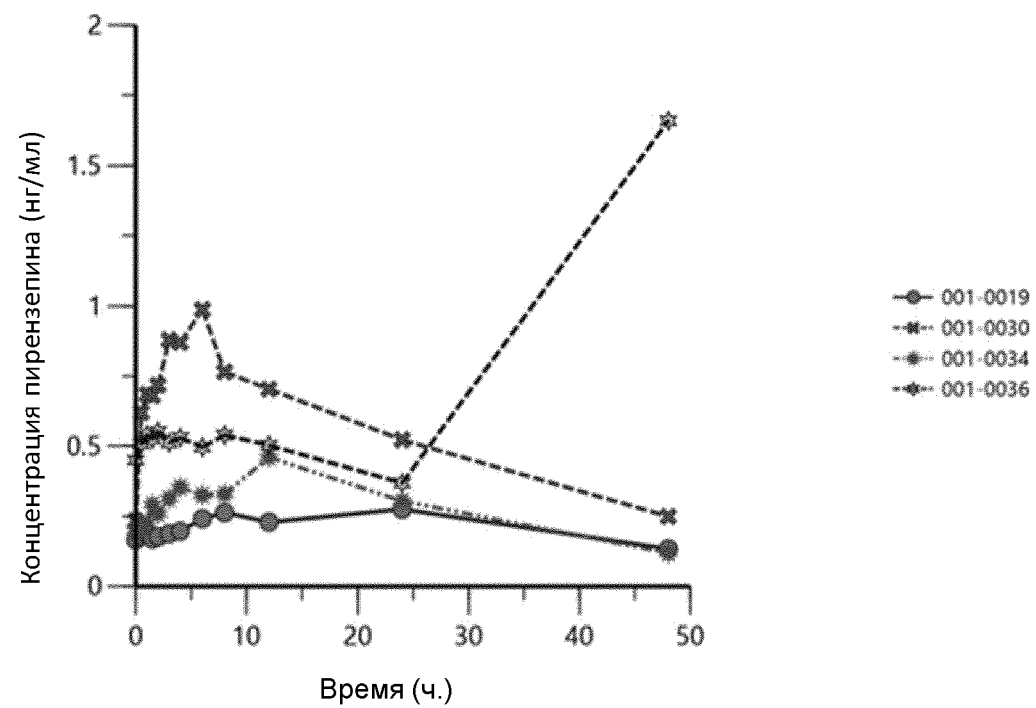
ФИГ. 7



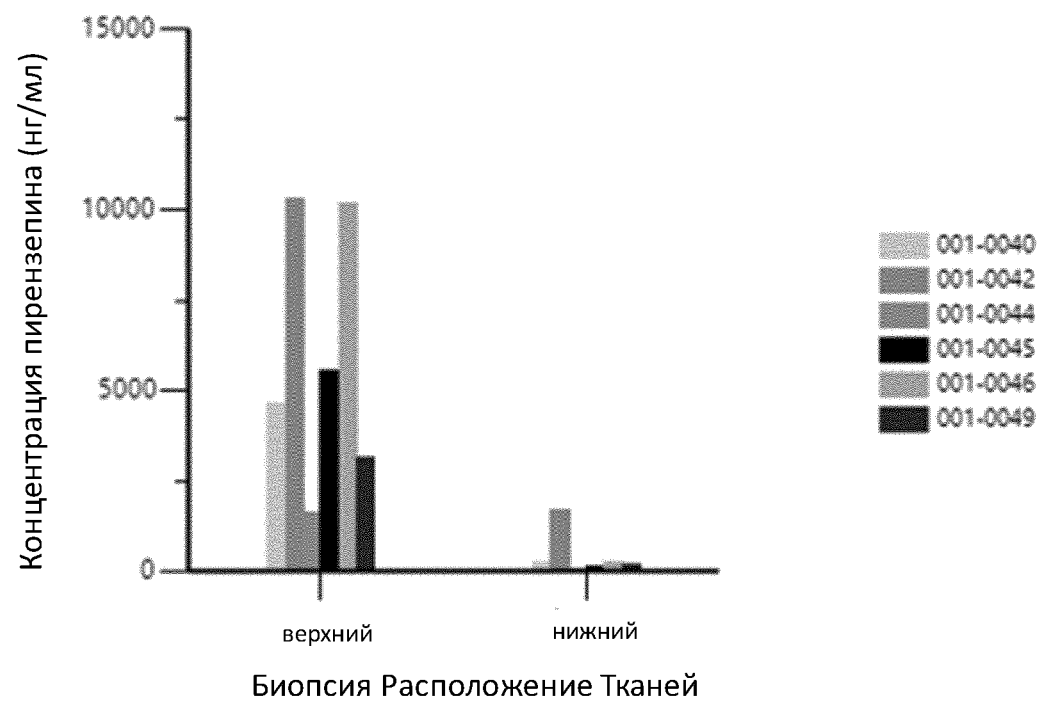
ФИГ. 8



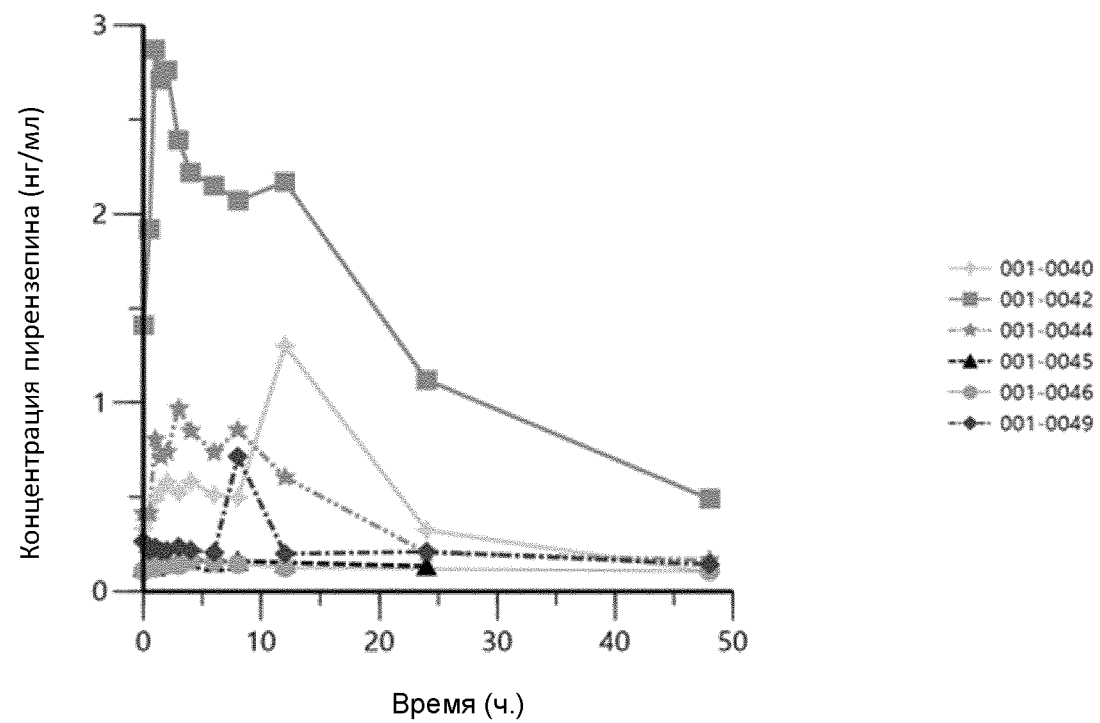
ФИГ. 9



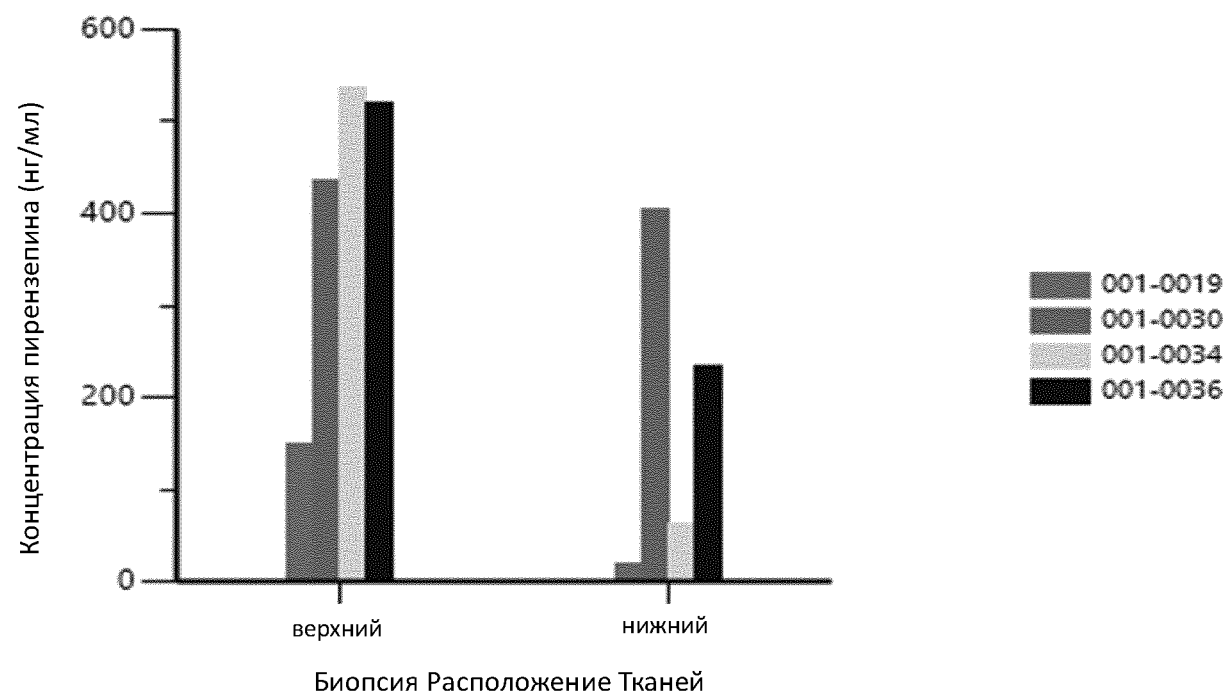
ФИГ. 10



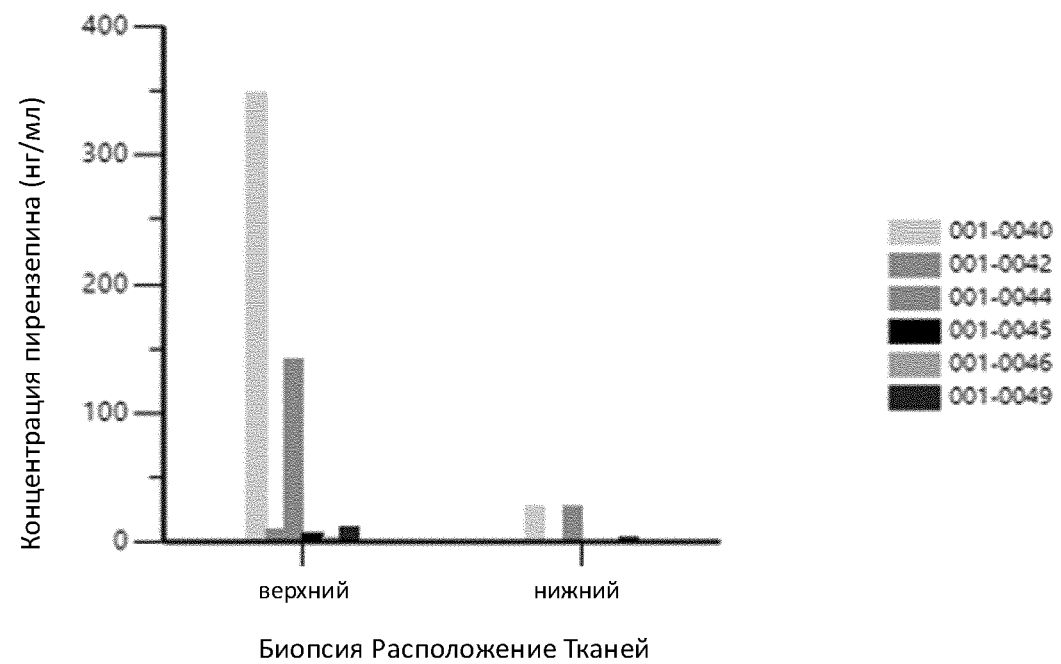
ФИГ. 11



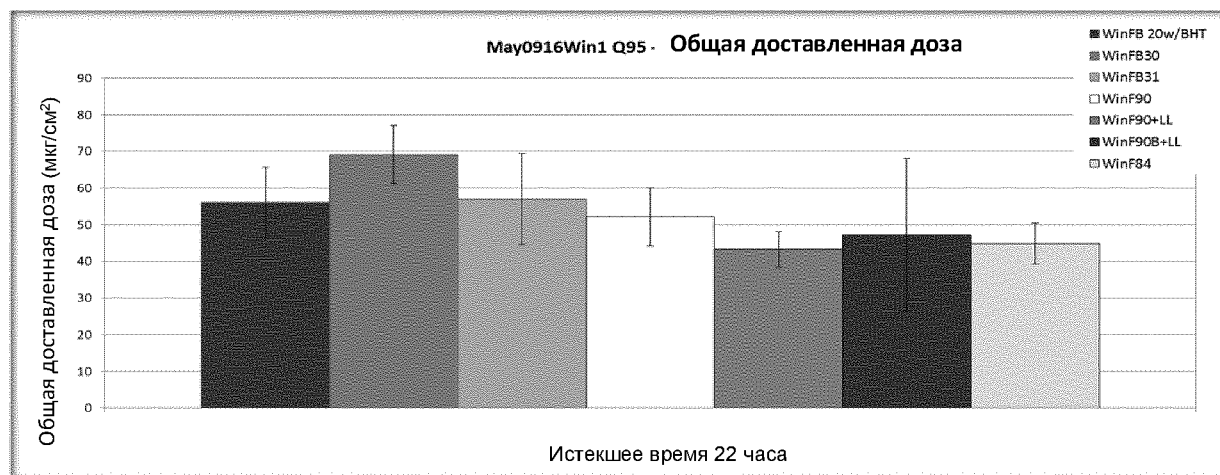
ФИГ. 12



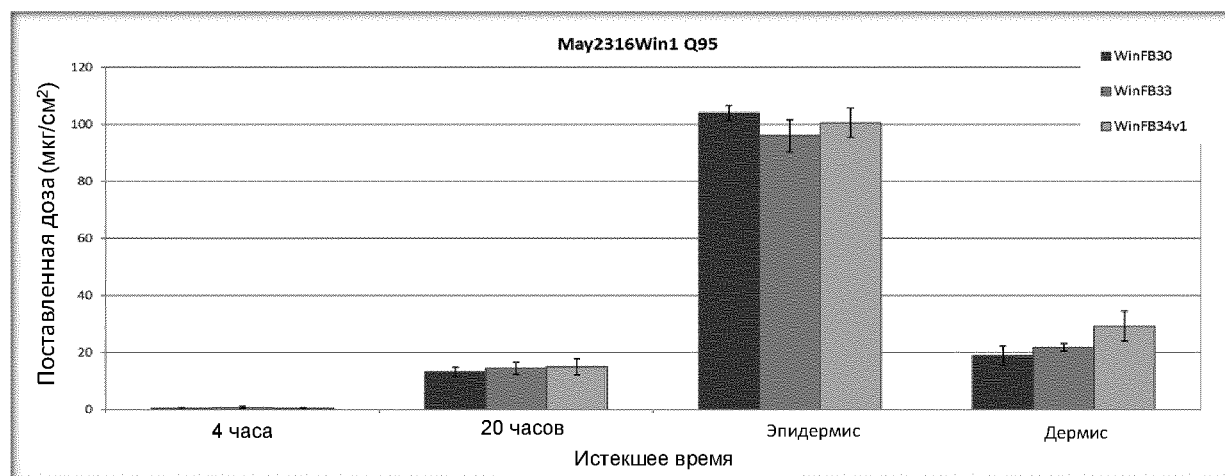
ФИГ. 13



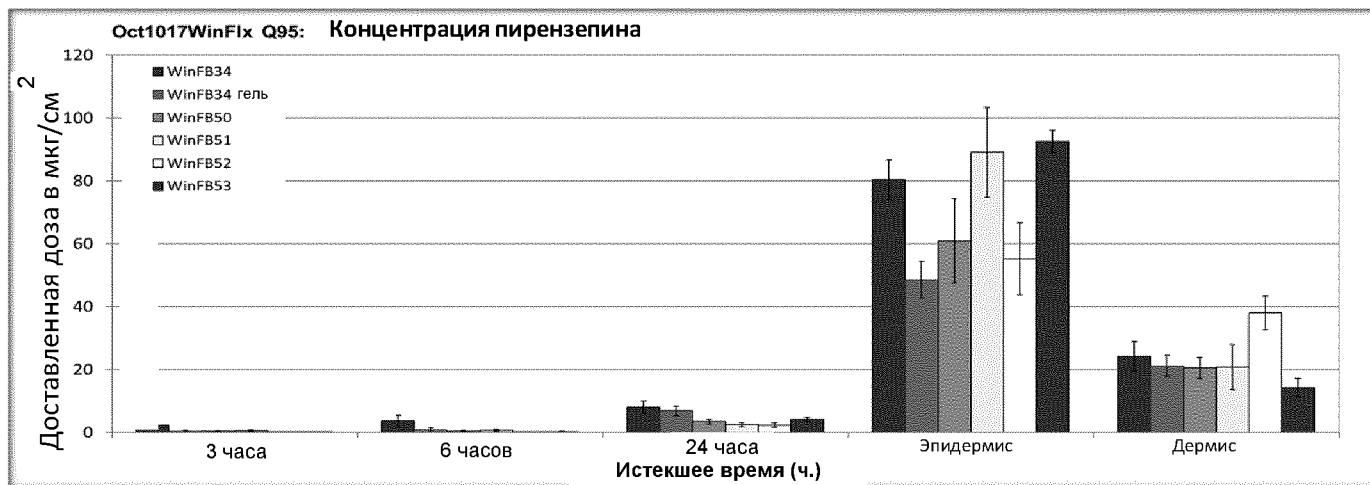
ФИГ. 14



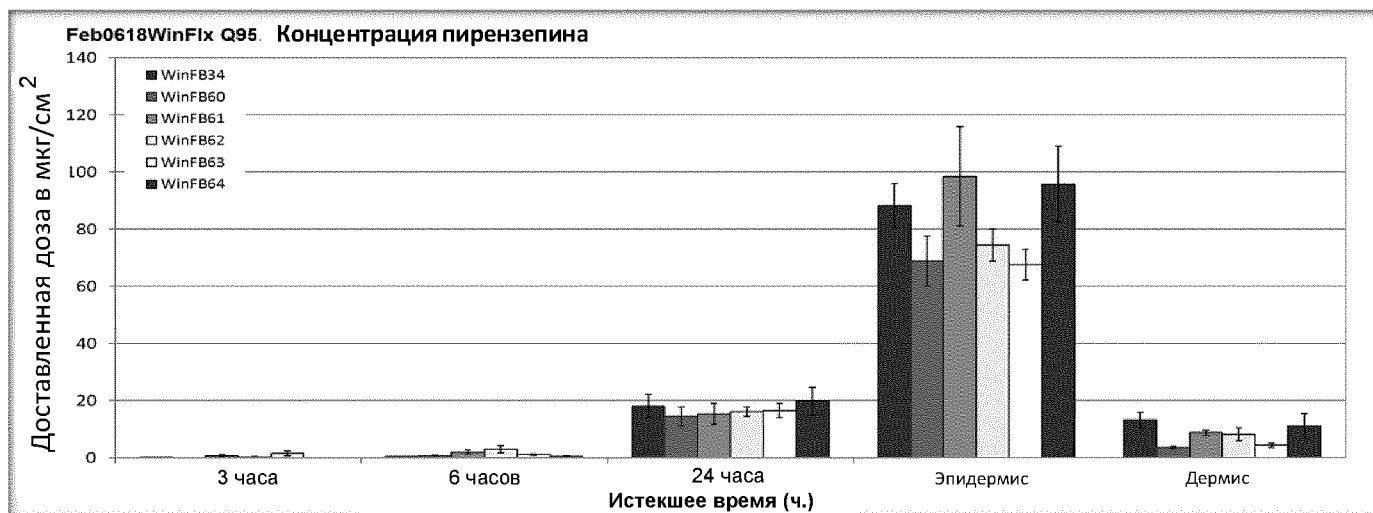
ФИГ. 15



ФИГ. 16



ФИГ. 17



ФИГ. 18