



(51) МПК

A61K 47/14 (2006.01)*A61K 9/06* (2006.01)*A61K 9/107* (2006.01)*A61K 31/593* (2006.01)*A61K 47/10* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012130421/15, 22.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.12.2009 DK PCT/DK2009/000265;
07.01.2010 US 61/293,105

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2014 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 20.08.2015 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2008/0194528 A1, 14.08.2008. US 2006/0189586 A1, 24.08.2006. EP 1040832 A1, 04.10.2000. WO 2006138056 A1, 28.12.2006. RU 2165413 C2, 20.04.2001. Большой Энциклопедический Словарь Медицинских терминов. Под ред. Э.Г. Улумбекова. М., ГЭОТАР-Медиа. 2002. с. 653.

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: 23.07.2012

(86) Заявка PCT:
DK 2010/000182 (22.12.2010)(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/076207 (30.06.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ПЕТЕРСОН Карстен (DK)

(73) Патентообладатель(и):

ЛЕО ФАРМА А/С (DK)

(54) КОЖНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ АНАЛОГ ВИТАМИНА D И СМЕСЬ РАСТВОРИТЕЛЯ И ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области медицины, а именно к фармакологии, и описывает фармацевтическую композицию для местного лечения псориаза, включающую кальципотриол или кальципотриола моногидрат в качестве активного компонента, безводный липидный носитель и трехкомпонентную изотропную растворяющую смесь, содержащую 30-60% по

массе гидрофильного неионогенного поверхностно-активного вещества, 20-40% липофильного неионогенного вспомогательного поверхностно-активного вещества и 15-40% по массе C₆₋₂₂ ацилглицерида. Изобретение может применяться для лечения псориаза, а также для поддерживающей обработки кожи пациентов после исчезновения видимых симптомов, чтобы

R U 2 5 6 0 6 7 7 C 2

R U 2 5 6 0 6 7 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012130421/15, 22.12.2010**

(24) Effective date for property rights:
22.12.2010

Priority:

(30) Convention priority:
22.12.2009 DK PCT/DK2009/000265;
07.01.2010 US 61/293,105

(43) Application published: **27.01.2014** Bull. № 3

(45) Date of publication: **20.08.2015** Bull. № 23

(85) Commencement of national phase: **23.07.2012**

(86) PCT application:
DK 2010/000182 (22.12.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/076207 (30.06.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
PETERSSON Karsten (DK)

(73) Proprietor(s):
LEO FARMA A/S (DK)

(54) **SKIN COMPOSITION, INCLUDING VITAMIN D ANALOGUE AND MIXTURE OF SOLVENT AND SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed invention relates to the field of medicine, namely to pharmacology and describes a pharmaceutical composition for the local treatment of psoriasis, which includes calcipotriol or calcipotriol monohydrate as an active component, a water-free lipid carrier and a three-component isotropic dissolving mixture, containing 30-60 wt % of a hydrophilic non-

ionogenic surface-active substance, 20-40% of a lipophilic non-ionogenic additional surface-active substance and 15-40 wt % of C₆₋₂₂ acylglyceride.

EFFECT: invention can be applied for the treatment of psoriasis, as well as for supporting processing of the patients' skin after the disappearance of visible symptoms to prevent disease manifestation symptoms.

23 cl, 5 dwg, 9 tbl, 10 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к кожной фармацевтической композиции, которая включает аналог витамина D в качестве терапевтически активного соединения и смесь растворителя и поверхностно-активных веществ в фармацевтически приемлемом носителе.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Псориаз представляет собой хроническое воспалительное кожное заболевание, проявляющееся в виде эритематозных сухих шелушащихся бляшек, являющихся следствием гиперкератоза. Чаще всего бляшки образуются на локтях, коленях и коже головы, хотя более обширные поражения могут появляться на других частях тела, особенно в пояснично-крестцовой области. Наиболее распространенное приемлемое лечение для снижения проявлений псориаза включает местное нанесение композиции, содержащей кортикостероид, в качестве активного компонента. Несмотря на эффективность, недостаток кортикостероидов заключается в целом ряде отрицательных эффектов, таких как атрофия кожи, стрии, угревидные сыпи, периоральный дерматит, чрезмерное развитие грибка и бактерий на коже, гипопигментация пигментированной кожи и розовые угри.

Однако, в течение многих лет успешное нестероидное лечение псориаза заключается в локальной обработке аналогом витамина D, кальципотриолом, в форме мазевой композиции (представленной на рынке как мази Daivonex® или Dovonex® от LEO Pharma), в которой кальципотриол находится в растворе или в составе крема (продается как Daivonex® или крем Dovonex® LEO Pharma), в котором кальципотриол находится в форме суспензии. Растворителем в мазевой композиции является пропиленгликоль, который действует как усилитель проникновения активного компонента в кожу, что приводит к улучшенной эффективности, однако, как также известно, приводит к раздражению кожи. Таким образом, сообщалось о том, что включение пропиленгликоля в местные композиции часто вызывает развитие контактного дерматита у пациентов (в одном исследовании сообщалось о ряде реакций раздражения на 12,5% пропиленгликоль, см. M. Hannuksela et al., Contact Dermatitis 1, 1975, pp. 112-116), и число реакций раздражения при применении пропиленгликоля в высоких концентрациях увеличилось (как указано в обзоре J. Catanzaro and J. Graham Smith, J. Am. Acad. Dermatol. 24, 1991, pp. 90-95). Благодаря улучшенному проникновению кальципотриола в кожу, обусловленному, inter alia, наличием пропиленгликоля, было установлено, что мазь Daivonex® более эффективна для лечения псориазных лезий, чем крем Daivonex®, но, наряду с этим, в значительном числе случаев у пациентов с псориазом возникало раздражение кожи.

Таким образом, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении местной композиции, включающей производное или аналог витамина D, в качестве активного компонента, которая проявляет свойства проникновения в кожу и биологической активностью, сопоставимые с таковыми у мази Daivonex®, но при этом не содержит пропиленгликоля в качестве растворителя.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Человеческая кожа, в частности, внешний роговой слой, образует эффективный барьер против проникновения микробных патогенов и токсических веществ. Хотя такое свойство кожи в общем случае полезно, оно осложняет кожное введение фармацевтических средств, поскольку возможно, что значительное, если вообще не все, количество активного компонента, нанесенного на кожу пациента с кожным заболеванием, не проникнет в живые слои кожи, где оно должно проявлять свою

активность. Для того, чтобы обеспечить адекватное проникновение активного компонента в дерму и эпидермис, в общем случае, предпочтительно, чтобы активный компонент включался в растворенном состоянии, как правило, в присутствии растворителя в форме спирта, например, этанола или диола, например, пропиленгликоля. Пропиленгликоль представляет собой известный усилитель проникновения, то есть, представляет собой вещество, которое способно проникать через роговой слой и "тянет" с собой низкомолекулярные компоненты, такие как терапевтически активные компоненты, в носителе в эпидермис. Пропиленгликоль может сам по себе вызвать значительное раздражение кожи, и он также способен "тянуть" низкомолекулярные и потенциально вызывающие раздражение компоненты носителя в эпидермис, что обуславливает общий раздражающий эффект обычных носителей, включающих пропиленгликоль. Поэтому наличие пропиленгликоля, в качестве растворителя в композициях, предназначенных для лечения воспалительных кожных заболеваний, может усилить воспалительную реакцию.

В исследовании, которое привело к настоящему изобретению, неожиданно было обнаружено, что определенные трехкомпонентные смеси растворителя и поверхностно-активных веществ, которые самоэмульгируются в присутствии избытка воды, образуя микроэмульсии, могут быть включены в местные композиции для нанесения на кожу. Смеси также показывают хорошие солюбилизующие свойства в растворении плохо растворимых в воде активных компонентов, таких как производные и аналоги витамина D. Композиции легко распределяются по поверхности, и поэтому пригодны для улучшения переносимости пациентами и показывают адекватную физическую и химическую стабильность. Композиции по изобретению, включающие производное или аналог витамина D, как было неожиданно обнаружено, приводят к очень высокой активации целевого гена кателецидина в биологическом исследовании, описанном в примере 7 ниже, что предполагает, что активный компонент поглощается кератиноцитами, на которые наносится композиция, и активирует рецептор витамина D в более высокой степени, чем обычно. Не основываясь на какой-либо конкретной теории, в настоящее время предполагается, что трехкомпонентная смесь растворителя и поверхностно-активного вещества, когда она поступает в живые слои кожи, изменяет клеточную оболочку кератиноцитов так, что производное или аналог витамина D легче захватывается клетками. Хотя ожидалась, что более высокая биологическая активность, являющаяся, как предполагается, результатом модификации клеточной оболочки, приведет к увеличению раздражения кожи, этого не наблюдалось при местном исследовании на переносимость композиции по изобретению на карликовых свиньях, см. пример 8, или на людях-добровольцах.

Соответственно, настоящее изобретение относится к по существу безводной фармацевтической композиции для нанесения на кожу, включающей изотропную растворяющую смесь из

(a) гидрофильного или липофильного неионогенного поверхностно-активного вещества;

(b) липофильного неионогенного вспомогательного поверхностно-активного вещества;

(c) C₆₋₂₂ ацилглицерида, который может быть амфифильным или неамфифильным;

где указанная изотропная растворяющая смесь может образовывать микроэмульсии в присутствии избытка воды;

при этом композиция дополнительно включает производное или аналог витамина D, растворенный или солюбилизированный в указанной изотропной растворяющей

смеси, и

фармацевтически приемлемый, по существу безводный липидный носитель.

Смеси растворителя такого же типа, как и в настоящих композициях, были описаны в литературе. Так, в US5645856 раскрывается фармацевтическая композиция, включающая гидрофобное лекарственное средство, усваиваемое масло, гидрофильное поверхностно-активное вещество и липофильное поверхностно-активное вещество. Композиция предназначена для увеличения растворимости гидрофобного лекарственного средства при пероральном приеме, посредством того, что смесь масла и поверхностно-активного вещества самоэмульгируется в желудочном соке, образуя микроэмульсию, что приводит к быстрой и более полной абсорбции лекарственного средства. Отсутствуют какие-либо указания о том, что смеси растворителей, раскрытые в US5645856, могут быть включены в композиции, предназначенные для кожного нанесения.

US5948825 раскрывает микроэмульсию типа масло-в-воде, включающую масляную фазу, водную фазу и комбинацию гидрофильных и липофильных поверхностно-активных веществ, распределенных каплях масла микроэмульсии, с размером частиц 0,4-100 нм. Указанные микроэмульсии предназначены для системной доставки фармацевтически активных белков, растворенных в водной фазе, или для улучшения биодоступности низкомолекулярных лекарственных средств. Отсутствуют какие-либо указания о том, что микроэмульсии, раскрытые в US5948825, могут быть включены в композицию, предназначенную для кожного нанесения.

US6267985 раскрывает композицию, включающую триглицерид и либо два гидрофильных поверхностно-активных вещества, либо одно гидрофильное и одно липофильное поверхностно-активное вещество, а также активный компонент, солюбилизированный в триглицериде или в смеси триглицерида и поверхностно-активного вещества. Композиция формирует прозрачную водную дисперсию при смешивании с водой в соотношении 1:100. Композиция предназначена для перорального приема с улучшенной абсорбцией активного компонента в желудочно-кишечном тракте. Отсутствуют какие-либо предложения о смешивании композиции со вспомогательными веществами, которые делают ее подходящей для кожного нанесения.

В M. Grove et al., *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 28, 2006, pp. 233-242, раскрывается система доставки лекарственных средств, включающая липид, поверхностно-активное вещество и вспомогательное поверхностно-активное вещество, а также аналог витамина D (сеокальцитол), в качестве активного компонента. При разбавлении водой система образует микроэмульсию с размером капель 30 нм. При пероральном введении крысам биодоступность сеокальцитола в составе, содержащем только липиды, не улучшалась, а химическая стабильность уменьшилась ниже допустимого предела через 3 месяца при 40°C/75% RH. Отсутствуют какие-либо указания на то, что система доставки лекарства, раскрытая у Grove et al, подходит для включения в композицию, предназначенную для кожного нанесения, или что может быть достигнута адекватная химическая стабильность аналога витамина D, включенного в такую композицию.

Композиция по изобретению отличается от композиций, раскрытых в этих публикациях, поскольку предназначена для кожного нанесения и включает одно или более вспомогательных веществ, которые подходят для применения на коже. В частности, предполагается, что по существу безводный липидный носитель обеспечит окклюзионный слой на поверхности кожи, на которую наносится композиция, так, чтобы испарение влаги или выделения из кожи накапливались между поверхностью

кожи и окклюзионным слоем. При этом не предполагается, что количество влаги будет достаточным для самоэмульгирования изотропной растворяющей смеси для образования микроэмульсии, как раскрыто в указанных выше публикациях, это, как предполагают, приводит к формированию упорядоченных структур, таких как жидкие кристаллы, пластинчатые фазы или мицеллы, включающие солубилизованный или растворенный активный компонент, в зависимости от количества присутствующей воды. Наличие поверхностно-активного вещества и вспомогательного поверхностно-активного вещества в композиции может улучшить проникновение активного компонента, поскольку поверхностно-активное вещество (а) может модулировать клеточную мембрану, увеличивая ее проницаемость для малых химических структур, таких как производные или аналоги витамина D.

В другом аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции, как здесь описано, для применения для предотвращения или лечения кожных заболеваний или состояний.

15 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг.1 показывает трехфазную диаграмму для изотропной растворяющей смеси, включающей МСТ с Cremophor RH40 и Akoline MSM. Сплошная линия обозначает область формирования микроэмульсии при добавлении 250 мл воды к 1 грамму смеси, а пунктир обозначает области монофазной смеси.

20 Фиг.2 показывает трехфазную диаграмму для изотропной растворяющей смеси, включающей LCT с Cremophor RH40 и Peseol. Сплошная линия обозначает область формирования микроэмульсии при добавлении 250 мл воды к 1 грамму смеси, а пунктир обозначает области монофазной смеси.

Фиг.3 показывает график, представляющий проникновение в кожу и прохождение через кожу кальципотриола из композиции по изобретению, как описано в примере 6 ниже. Как видно на фигуре, значительное количество кальципотриола поступило в живые слои кожи, при этом только незначительное количество проникло в кожу в приемную жидкость.

Фиг.4 показывает схему активации гена, кодирующего кателицидин, витамином D₃ в кератиноцитах человека. Механизм активации гена кателицидина используется в биологическом исследовании с реконструированным эпидермисом человека (кератиноциты человека, культивируются для создания условий эпидермальных слоев кожи человека), в котором содержащиеся кальципотриол композиции по изобретению применяются для активации кателицидина, как подробно описано в примере 7 ниже.

35 Фиг.5 показывает график, представляющий эффективность композиции по изобретению (Композиция 1A) по сравнению с кремом Daivonex® при нанесении на псориазические бляшки в течение 29 дней, определенную по изменению общего количества клинических баллов (TCS).

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

40 Определения

В настоящем контексте термин "неионогенное поверхностно-активное вещество" предназначен для обозначения поверхностно-активного вещества, содержащего гидрофильную и гидрофобную часть, в котором гидрофильная часть не несет заряда, но проявляет поверхностную активность, обусловленную сильно полярными группами, такими как полиоксиэтиленовые группы. Для настоящей цели, гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество масло-в-воде со значением HLB (гидрофильно-липофильный баланс) 10-18, а липофильное поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-

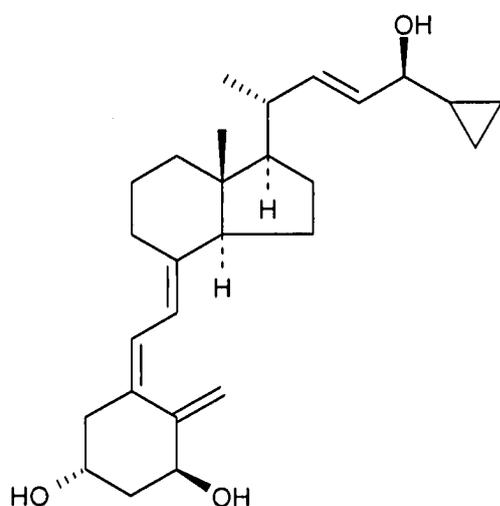
активное вещество вода-в-масле со значением HLB 2-9, в частности, 3-7.

Термин "изотропная растворяющая смесь" предназначен для обозначения смеси растворителей и/или поверхностно-активных веществ, которая способна солюбилизировать или растворять производное или аналог витамина D и чьи физические свойства независимы от направления.

Термин "производное витамина D" предназначен для обозначения биологически активного метаболита витамина D₃, такого как кальцитриол, или предшественника такого метаболита, такого как альфакальцидол.

Термин "аналог витамина D" предназначен для обозначения синтезированного соединения, включающего каркас витамина D с модификациями боковой цепи и/или непосредственными модификациями каркаса. Аналог проявляет биологическую активность к рецептору витамина D, сопоставимую с природными соединениями витамина D.

«Кальципотриол» представляет собой аналог витамина D формулы



Было установлено, что кальципотриол может иметь две кристаллические формы, безводную и моногидратную. Моногидрат кальципотриола и его получение раскрыты в WO 94/15912.

Термин "стабильность при хранении" предназначен для обозначения того, что композиция демонстрирует химические и физические показатели стабильности, которые позволяют хранить композицию при охлаждении или, предпочтительно, при комнатной температуре, в течение срока, достаточного для того, чтобы композиция была коммерчески пригодной, такого как по меньшей мере 12 месяцев, в частности, по меньшей мере 18 месяцев, и предпочтительно, по меньшей мере 2 года.

Термин "химическая стабильность" или "химически стабильный" предназначен для обозначения того, что не более 10%, предпочтительно не более 6% производного или аналога витамина D разлагаются по завершении срока хранения продукта, как правило, 2 года. Приблизительное соответствие химической стабильности при комнатной температуре получают при ускоренном исследовании стабильности композиции при 40°C. Если менее чем приблизительно 10% вещества разложились через 3 месяца при 40°C, то это обычно принимается как соответствие сроку хранения в течение 2 лет при комнатной температуре. В частности, касательно кальципотриола, "химическая стабильность" предназначена для обозначения того, что кальципотриол значительно не разлагается в течение длительного срока до 24-эпикальципотриола или других продуктов разложения кальципотриола в готовом фармацевтическом продукте.

Термин "C₆₋₂₂ ацилглицерид" предназначен для обозначения триглицерида или смеси моно- и диглицеридов или моно-, ди- и триглицеридов C₆₋₂₂ жирных кислот.

Термин "триглицериды средней длины цепи" предназначен для обозначения триглицеридных сложных эфиров жирных кислот с длиной цепи 6-12 атомов углерода. Подходящим примером таких триглицеридов средней длины цепи является смесь каприловых (C₈) и каприновых (C₁₀) триглицеридов, например, доступных под торговым названием Miglyol 812.

Термин "физическая стабильность" или "физически стабильный" предназначен для обозначения того, что композиция сохраняет свой макроскопический и микроскопический вид по окончании срока хранения продукта, например, так, что производное или аналог витамина D не оседают из фазы растворителя или что отсутствует фазовое разделение фазы растворителя и фазы носителя, заметное невооруженным глазом. Таким образом, композиция, в которой изотропная растворяющая смесь полностью смешивается с липидным носителем, и композиция, в которой микроскопические капли изотропной растворяющей смеси однородно распределены в липидном носителе, обе считаются физически стабильными в таком контексте.

Термин, "по существу безводный" предназначен для обозначения того, что содержание свободной воды в липофильном носителе или основе составляет менее чем приблизительно 2% по массе, предпочтительно менее чем приблизительно 1% по массе, такой как менее чем 0,5% по массе, носителя или основы.

Термин "солюбилизирующая способность" предназначен для обозначения способности изотропной растворяющей смеси, раскрытой здесь, растворить данное вещество, выраженное как количество, необходимое для выполнения полной солюбилизации вещества.

Термин "биологическая активность" предназначен для обозначения активности производного или аналога витамина D при нанесении на кожу в композиции по изобретению. Биологическая активность композиций определяется исследованием *in vitro*, измерением активации гена-мишени, экспрессирующего биомаркер кателицидин в реконструированной модели эпидермы человека, включающей культивируемые человеческие кератиноциты, как подробно описано в примере 7 ниже.

Термин "проникновение в кожу" предназначен для обозначения диффузии активного компонента в различные слои кожи, такие как роговой слой, эпидермис и дерму.

Термин "прохождение через кожу" предназначен для обозначения поступления активного компонента через кожу в большой круг кровообращения или, в случае *in vitro* исследований, таких, как приведено в примере 2 ниже, в приемную жидкость прибора ячейки Франца, используемой в эксперименте.

Варианты осуществления изобретения

В одном варианте осуществления, композиция по изобретению включает производное или аналог витамина D, выбранный из группы, состоящей из кальципотриола, кальцитриола, такальцитолола, максакальцитолола, парикальцитолола и альфакальцидола. В одном предпочтительном варианте осуществления, композиция включает кальципотриол или моногидрат кальципотриола, в качестве аналога витамина D.

В одном варианте осуществления, количество неионогенного поверхностно-активного вещества в изотропной смеси составляет от приблизительно 5% по массе до приблизительно 90% по массе, или от приблизительно 10% по массе до приблизительно 70% по массе, в частности, от приблизительно 30% по массе до приблизительно 60%

по массе, такое как от приблизительно 40% по массе до приблизительно 50% по массе смеси.

В одном предпочтительном варианте осуществления, неионогенное поверхностно-активное вещество представляет собой гидрофильное поверхностно-активное вещество со значением HLB >9. Гидрофильное поверхностно-активное вещество может, например, представлять собой полиэтиленгликолевый сложный эфир растительного масла, содержащий по меньшей мере 20 молей этиленоксидных групп/моль глицерида, такие сложные эфиры, выбираются из группы, состоящей из производных полиоксиэтилированного касторового масла, например PEG 20, 30, 35, 38, 40, 50 или 60 касторового масла или PEG 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60 или 80 гидрированного касторового масла, PEG 20 или 60 кукурузных глицеридов, PEG 20 или 60 миндальных глицеридов или PEG 40 пальмоядрового масла.

В одном варианте осуществления, количество неионогенного вспомогательного поверхностно-активного вещества в изотропной смеси составляет от приблизительно 5% по массе до приблизительно 90% по массе, или от приблизительно 10% по массе до приблизительно 50% по массе, в частности, от приблизительно 20% по массе до приблизительно 40% по массе, такое как от приблизительно 25% по массе до приблизительно 30% по массе смеси.

В другом предпочтительном варианте осуществления, поверхностно-активное вещество и вспомогательное поверхностно-активное вещество, оба являются липофильными поверхностно-активными веществами со значением HLB <9.

Липофильное поверхностно-активное вещество может быть выбрано из группы, состоящей из моноглицеридных сложных эфиров C₆₋₂₂ жирных кислот, таких как глицерилмонокаприлат, глицерилмонокапрат, глицерилмоностеарат, глицерилмонобегенат, диглицеридных сложных эфиров C₆₋₂₂ жирных кислот, таких как глицерилдилаурат, моно- и диглицеридных сложных эфиров C₆₋₂₂ жирных кислот, таких как каприловые/каприновые моно- и диглицериды или глицерил моно- и дирицинолеат, пропиленгликолевых сложных эфиров C₆₋₂₂ жирных сложных эфиров, таких как монокаприлат пропиленгликоля или монолаурат пропиленгликоля, диалкиленгликолевых моноалкиловых простых эфиров, таких как простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, полиглицеридов сложных эфиров C₆₋₂₂ жирных кислот, таких как полиглицерил-3-дизостеарат, полиэтиленгликолевых сложных эфиров триглицерида/растительного масла, содержащего 4-8 молей этиленоксидных групп/моль глицерида, таких как PEG-6 кукурузное масло, PEG-6 миндальное масло, PEG-6 абрикосовое масло, PEG-6 оливковое масло, PEG-6 арахисовое масло, PEG-6 пальмоядровое масло или гидрированное пальмоядровое масло, PEG-6 триоленин или PEG-8 кукурузное масло, или полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

В одном варианте осуществления, где как поверхностно-активное вещество, так и вспомогательное поверхностно-активное вещество представляют собой липофильные поверхностно-активные вещества, поверхностно-активное вещество и вспомогательное поверхностно-активное вещество предпочтительно выбирают из разных химических классов поверхностно-активных веществ.

В одном варианте осуществления количество C₆₋₂₂ ацилглицерида в изотропной растворяющей смеси составляет от приблизительно 5% по массе до приблизительно 90% по массе, или от приблизительно 10% по массе до приблизительно 70% по массе, например, от приблизительно 15% по массе до приблизительно 40% по массе, такое

как от приблизительно 20% по массе до приблизительно 30% по массе смеси. С₆₋₂₂ ацилглицерид может, например, представлять собой неамфифильный глицерид С₆₋₂₂ жирной кислоты, выбранный из группы, состоящей из высокоочищенных растительных масел с кислотным числом, составляющим 0,1 или меньше, то есть не содержащие или содержащий незначительное количество веществ, имеющих кислотную реакцию, таких как свободные жирные кислоты, например, фармацевтические категории триглицеридов средней длины цепи, длинноцепочечных триглицеридов или касторового масла, или амфифильный С₆₋₂₂ ацилглицерид, выбранный из группы, состоящей из каприлового/капринового моно- и диглицеридов и каптового/капринового моно-, ди- и триглицеридов.

Соотношение первое поверхностно-активное вещество:второе поверхностно-активное вещество:С₆₋₂₂ ацилглицерид предпочтительно может составлять приблизительно 2:1:1, поскольку такое соотношение может привести к образованию монофазной системы, как показано на фиг.1 и 2. Формирование монофазной системы считается также предпочтительным, если система в основном физически стабильна, то есть разделение фаз маловероятно.

Из литературы известно, что включение значительного количества поверхностно-активного вещества (веществ) в кожную композицию может привести к серьезному кожному раздражению. Неожиданно было обнаружено, что изотропная растворяющая смесь, включенная в настоящую композицию, эффективно растворяет плохо растворимое соединение, такое как производное или аналог витамина D. Высокая солюбилизующая способность, когда смесь более эффективно, чем отдельные компоненты смеси, растворяет активный компонент, позволяет использовать меньше количество поверхностно-активных веществ и, следовательно, снижать риск возникновения раздражения кожи, сохраняя высокую биологическую активность. Таким образом, в отличие от композиций для перорального применения, раскрытых в публикациях, рассмотренных выше, изотропная растворяющая смесь составляет только незначительную часть композиции, липидного носителя и необязательно других вспомогательных веществ, составляющих остальную часть композиции. Таким образом, изотропная растворяющая смесь может составлять приблизительно 1-20% по массе, например, приблизительно 5-15% по массе, или приблизительно 8-12% по массе, или приблизительно 9-11% по массе, например, приблизительно 10% по массе композиции.

В особенно предпочтительных композициях по изобретению С₆₋₂₂ ацилглицерид представляет собой триглицериды средней длины цепи, поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксил 40 гидрированное касторовое масло, и вспомогательное поверхностно-активное вещество представляет собой каприловые/каприновые моно- и диглицериды, или С₆₋₂₂ ацилглицерид представляет собой длинноцепочечный триглицерид, поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксил 40 гидрированное касторовое масло, а вспомогательное поверхностно-активное вещество представляет собой каприловые/каприновые моно- и диглицериды, или С₆₋₂₂ ацилглицерид представляет собой каприловые/каприновые моно-, ди- и триглицериды, поверхностно-активное вещество представляет собой PEG-6 пальмоядровое масло, и вспомогательное поверхностно-активное вещество представляет собой полиглицерил-3-диизостеарат, PEG-6 кукурузное масло, простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монолаурат пропиленгликоля или монокаприлат пропиленгликоля.

Липидный носитель может представлять собой углеводород или смесь углеводородов

с длиной цепи в диапазоне от C₅ до C₆₀. Часто используемый носитель для мази представляет собой вазелин, или белый мягкий парафин, который состоит из углеводов с различной длиной цепи, с пиком при приблизительно C₄₀₋₄₄, или смесь вазелина и жидкого парафина (состоящая из углеводов с различной длиной цепи, с пиком при C₂₈₋₄₄). Хотя вазелин обеспечивает окклюзию на обработанной поверхности кожи, уменьшая трансдермальную потерю воды, и потенцирует терапевтическое действие активного компонента в композиции, он вызывает ощущение жирности и/или липкости, которое сохраняется в течение достаточно длительного периода после нанесения, и он плохо распределяется по поверхности. Возможно поэтому более предпочтительно использовать парафины, состоящие из углеводов с несколько меньшей длиной цепи, такие как парафины, состоящие из углеводов с длиной цепи с пиками при C₁₄₋₁₆, C₁₈₋₂₂, C₂₀₋₂₂, C₂₀₋₂₆ или их смеси (углеводородный состав парафинов определяется газовой хроматографией). Было установлено, что такие парафины являются более косметически приемлемыми, поскольку они менее липкие и/или жирные при нанесении и более легко распределяются по поверхности. Предполагается, что они обеспечат улучшенную переносимость пациентами. Подходящие парафины такого типа, называемые гелеобразным вазелином, производятся Sonneborn и продаются под торговым наименованием Sonnecone, например, Sonnecone CM, Sonnecone DM1, Sonnecone DM2 и Sonnecone HV. Эти парафины подробно раскрываются и описаны в WO 2008/141078, который включен сюда путем ссылки.

Для придания требуемой вязкости настоящей композиции, может быть добавлен соответствующий липофильный увеличивающий вязкость ингредиент, такой как воск. Воск может представлять собой минеральный воск, состоящий из смеси высокомолекулярных углеводов, например, насыщенных алканов C₃₅₋₇₀, такой как микрокристаллический воск. Альтернативно, воск может быть воском растительного или животного происхождения, например, сложными эфирами C₁₄₋₃₂ жирных кислот и C₁₄₋₃₂ спиртов жирного ряда, такой как пчелиный воск. Количество увеличивающего вязкость ингредиента может варьировать в зависимости от загущающих свойств ингредиента, но может, как правило, быть в диапазоне приблизительно 1-20% по массе композиции. Если увеличивающий вязкость ингредиент представляет собой микрокристаллический воск, как правило, его количество находится в диапазоне приблизительно 5-15% по массе, например, приблизительно 10% по массе композиции.

Композиция может дополнительно включать смягчающее средство, которое может смягчать утолщенный эпидермис псориазных бляшек. Подходящее смягчающее средство для добавления в настоящую композицию может представлять собой кремнийорганический воск или летучее силиконовое масло, поскольку было дополнительно обнаружено, что присутствие кремнийорганического соединения способствует проникновению кальципотриола в кожу. Было установлено, что композиции, включающие силиконовое масло, уменьшают раздражение кожи. Соответствующие силиконовые масла для добавления в настоящую композицию могут быть выбраны из циклометикона, диметикона. Количество силиконового масла, включаемого в настоящую композицию, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 10% по массе, например, приблизительно 5% по массе, композиции.

Как предполагают, наличие пропиленгликоля в мази Daivonex® является основным фактором раздражения кожи, возникшего у многих пациентов. Однако было обнаружено, что кальципотриол может сам по себе вызывать некоторое раздражение

у некоторых пациентов (A. Fullerton and J. Serup, Br. J. Dermatol. 137, 1997, pp. 234-240 and A. Fullerton et al., Br. J. Dermatol. 138, 1998, pp. 259-265). В этой связи будет предпочтительно включить в настоящую композицию соединение, предотвращающее раздражение, такое как глицерин, бутиленгликоль, сорбит, сахароза, сахарин, ментол или никотинамид. Раскрывается, что глицерин представляет собой вещество, которое может защищать кожу от раздражающих веществ (J. Bettinger et al., Dermatology 197, 1998, pp. 18-24) и, как было установлено авторами, снижает высвобождение IL-1 α , в зависимости от дозы, таким образом, было обнаружено, что присутствие 15% глицерина по массе в кальципотриоловой мази приводит к значительному снижению уровня выделения IL-1 α , чем таковое при 10% глицерина по массе, которое, в свою очередь, приводит к значительно более низкому уровню выделения IL-1 α , чем присутствие 5% глицерина по массе.

Однако, помимо предотвращающего раздражение эффекта, неожиданно было обнаружено, что глицерин способен потенцировать биологическую активность кальципотриола, при этом было установлено, что экспрессия кателицидина (в исследовании, описанном в примере 7 ниже), увеличилась при меньшем количестве глицерина в композиции (то есть, большее количество кателицидина экспрессируется, если количество глицерина составляет 5% по массе, чем если количество глицерина составляет 10% или 15%, соответственно). Предполагается, что при включении глицерина, должен быть соблюден баланс между благоприятным предотвращающим раздражение эффектом и благоприятным потенцирующим эффектом. Авторы изобретения обнаружили, что включение приблизительно 5-10% по массе глицерина в настоящую композицию приводит к проявлению значительного предотвращающего раздражение эффекта, а также к значительному потенцированию биологической активности кальципотриола.

Известно, что кальципотриол, представляет собой вещество, чрезвычайно чувствительное к кислотной среде (рН ниже приблизительно 7,0 в водных композициях или веществ, имеющих кислотную реакцию в неводных композициях), что способствуют быстрому разложению кальципотриола. Для обеспечения адекватной химической стабильности вещества на протяжении всего срока хранения композиции, желательно добавить соединение, нейтрализующее кислотные примеси, которые могут присутствовать в одном или более вспомогательных веществах композиции и которые плохо влияют на химическую стабильность кальципотриола. Соединение, нейтрализующее кислоту, предпочтительно, может быть выбрано из буфера, такого как фосфатный буфер, который может быть включен в количестве, составляющем приблизительно 0,025-0,1% по массе композиции. Соединение, нейтрализующее кислоту, также может представлять собой третичный амин, такой как триэтаноламин, трометамол, моноэтаноламин или диэтаноламин, которое может быть включено в композицию в количестве, составляющем приблизительно 0,1-2% по массе.

В конкретном варианте осуществления, настоящая композиция содержит:

- 0,003-0,008% масс./масс. моногидрата кальципотриола
- 2-3% масс./масс. средних или длинноцепочечных триглицеридов
- 2-3% масс./масс. каприловых/каприновых моно- и диглицеридов
- 4-6% масс./масс. PEG 40 гидрированного касторового масла
- 0,5-1,5% масс./масс. триэтаноламина
- 85-95% масс./масс. парафинового носителя

В другом конкретном варианте осуществления, композиция содержит:

- 0,003-0,008% масс./масс. моногидрата кальципотриола

0,5-1,5% масс./масс. каприловых/каприновых моно-, ди- и триглицеридов
 10-20% масс./масс. PEG-6 кукурузного масла
 5-15% масс./масс. полиглицерил-3-диизостеарата, простого моноэтилового эфира
 диэтиленгликоля или монолаурата или монокаприлата пропиленгликоля

5 0,5-1,5% масс./масс. триэтаноламина
 75-80% масс./масс. парафинового носителя

Настоящая композиция также может включать другие компоненты, обычно используемые в кожных составах, например антиоксиданты (например альфа-токоферол), консерванты, эдетат натрия, пигменты, успокаивающие средства для кожи, 10 лечебные средства для кожи и кондиционирующие средства для кожи, такие как мочевины, аллантоин или бисаболол, см. CTFA Cosmetic Ingredients Handbook, 2nd Ed., 1992.

Композиция по изобретению может быть использована для лечения псориаза, себорейного дерматита, ладонно-подошвенного пустулеза, дерматита, ихтиоза, розовых угрей 15 и акне и аналогичных кожных заболеваний, путем местного нанесения эффективного количества композиции по изобретению на пациента, нуждающегося в таком лечении. Указанный способ предпочтительно включает местное нанесение один или два раза в день терапевтически достаточной дозы указанной композиции. Для данной цели, композиция в соответствии с изобретением предпочтительно содержит приблизительно 20 0,001-0,5 мг/г, предпочтительно приблизительно 0,002-0,25 мг/г, в частности, 0,005-0,05 мг/г производного или аналога витамина D. Предполагается, что настоящая композиция может, в основном, применяться для поддерживающей обработки таких кожных заболеваний, то есть как продолжающееся лечение после исчезновения видимых 25 симптомов, чтобы препятствовать рецидиву появления симптомов.

Для более эффективного лечения псориаза и других кожных состояний в острой фазе, в композицию могут быть добавлены, при необходимости, один или более 30 дополнительных терапевтически активных компонентов. Примеры таких дополнительных активных компонентов без ограничения включают противовоспалительные лекарственные средства, такие как кортикостероиды, такие как бетаметазон и его сложные эфиры, например, валерат или дипропионат, клобетазол или его сложные эфиры, такие как пропионат, гидрокортизон или его сложные эфиры, 35 такие как ацетат; нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, такие как напроксен, индометацин, диклофенак, ибупрофен, дексипрофен, кетопрофен, флурбипрофен, пироксикам, теноксикам, лорноксикам или набуметон, ингибиторы фосфодиэстеразы 4 (например, ингибиторы PDE4, раскрытые в WO 2008/077404, WO 2008/104175, WO 2008/128538 или WO 2010/069322) или ингибиторы MAP-киназы p38 (например, ингибиторы MAP киназы p38, раскрытые в WO 2005/009940 или WO 2006/063585).

Изобретение дополнительно поясняется нижеследующими примерами, которые никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения, как оно 40 заявлено.

Пример 1

Композиции по изобретению

Компонент (мг/г)	Композиция 1А	Композиция 1В
Кальципотриол моногидрат	0,05	0,05
Триглицериды средней длины цепи (Miglyol 812)	25	
Длинноцепочные триглицериды (кунжутное масло)		25

каприловые/каприновые глицериды (Akoline MCM)	27	
Моноолеат глицерина 40 (Pecelol)		27
Полиокси 40 гидрированное касторовое масло (Cremophor RH 40)	48	48
Белый мягкий парафин	890	890
Триэтанолламин	10	10

5 Композицию 1А готовили, смешивая триглицериды средней длины цепи, каприловые/каприновые глицериды и полиоксил 40 гидрированное касторовое масло, и перемешивали смесь в течение 15 мин при 50°C на магнитной мешалке. Моногидрат кальципотриола растворяли в смеси при 40°C на магнитной мешалке в течение 15 мин. 10 Белый мягкий парафин расплавляли при 80°C, а триэтанолламин растворяли в расплавленном парафине. Трехкомпонентную смесь растворителя-поверхностно-активного вещества, содержащую кальципотриол, добавляли в расплавленный парафин и взбивали до формирования гомогенной мазевой смеси. Гомогенизированную мазь охлаждали до 30°C при перемешивании и заполняли в 15 г алюминиевые тубы. 15 Композицию 1В готовили аналогично за исключением того, что в качестве вспомогательного поверхностно-активного вещества использовали моноолеат 40 глицерина вместо каприловых/каприновых глицеридов.

Исследовали химическую стабильность композиций при 40°C в течение 3 месяцев. Результаты показывали удовлетворительную стабильность кальципотриола в экспериментальных условиях.

20 Пример 2

Композиции по изобретению

Компонент (мг/г)	Комп.2А	Комп.2В	Комп.2С	Комп.2D	Комп.2Е	Комп.2F
Кальципотриол моногидрат	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522
Лауроил макрогол-6 глицериды (Labrafil M2130 CS)	100	150	170	134	134	134
Полиглицерил-3-диизостеарат (Plurol Diisostearique)	100					
Линолеил макрогол-6-глицерид (Labrafil M2125CS)		50				
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Transcutol P)			30			
Монолаурат пропиленгликоля (Lauroglycol 90)				66		
Монокаприлат пропиленгликоля (Capryol 90)					66	
Монокаприлат пропиленгликоля (Capryol 90)						66
Монокаприлокапрат глицерина (IMWITOR 742)	10	10	10	10	10	10
Белый мягкий парафин	780	780	780	780	780	790
Триэтанолламин	10	10	10	10	10	10

30 Комп. - композиция

Композиции 2А-2F готовили аналогично композициям 1А, но с соответствующими заменами поверхностно-активного вещества, вспомогательного поверхностно-активного вещества и растворителя, как указано в таблице выше.

35 Выполняли исследование химической стабильности композиций при 40°C в течение 3 месяцев. Результаты показывали удовлетворительную стабильность кальципотриола в экспериментальных условиях.

40 Пример 3

Композиции по изобретению

Компонент (мг/г)	3А	3В	3С	3D	3Е	3F	3G	3H
Кальципотриол моногидрат	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522
Триглицериды средней длины цепи (Miglyol 812)	15	32	15	40	30	60	15	80
Каприловые/каприновые глицериды (Akoline MCM)	15	13	40	20	40	20	70	10
Полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Cremophor RH40)	70	55	45	40	30	20	15	10

Белый мягкий парафин	890	890	890	890	890	890	890	890
Триэтаноламин	10	10	10	10	10	10	10	10

Композиции 3А-3Н готовили, как описано в Примере 1, но с соответствующими количествами растворителя, поверхностно-активного вещества и вспомогательного поверхностно-активного вещества, как указано в таблице выше.

Пример 4

Композиции по изобретению

Компонент (мг/г)	4А	4В	4С	4D	4Е	4F
Кальцитриол моногидрат	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522
Триглицериды средней длины цепи (Miglyol 812)	25	25	25	25	25	25
Каприловые/каприновые глицериды (Akoline MCM)	27	27	27	27	27	27
Полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor EL)	48					

PEG-20 гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO 20)		48				
PEG-30 гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO 30)			48			
PEG-50 гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO 50)				48		
PEG-60 гидрированное касторовое масло (Tagat R 60)					48	
PEG-80 гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO 80)						48
Белый мягкий парафин	890	890	890	890	890	890
Триэтаноламин	10	10	10	10	10	10
Компонент (мг/г)	4G	4H	4I	4J	4K	4L
Кальцитриол моногидрат	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522
Триглицериды средней длины цепи (Miglyol 812)	30	30	30	30	30	30
Каприловые/каприновые глицериды (Akoline MCM)	40	40	40	40	40	40
Полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor EL)	30					
PEG-20 гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO 20)		30				
PEG-30 гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO 30)			30			
PEG-50 гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO 50)				30		
PEG-60 гидрированное касторовое масло (Tagat R 60)					30	
PEG-80 гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO 80)						30
Белый мягкий парафин	890	890	890	890	890	890
Триэтаноламин	10	10	10	10	10	10

Композиции 4А-4L приготовили, как описано в Примере 1, но с соответствующими количествами растворителя, поверхностно-активного вещества и вспомогательного поверхностно-активного вещества, показанными в таблице выше.

Пример 5

Композиции по изобретению

Компонент (мг/г)	5А	5В	5С	5D	5Е	5 F	5G
Кальцитриол моногидрат	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522	0,0522
Триглицериды средней длины цепи (Miglyol)	15	32	15	40	30	60	15

	812)						
	Каприловые/каприновые глицериды (Akoline MCM)	15	13	40	20	40	20
5	Полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Cremophor RH40)	48	48	48	48	48	48
	Триэтаноламин	10	10	10	10	10	10
	Микрокристаллический воск					50	100
10	Белый гелеобразный вазелин (Sonnescene CM)	до 1 г					
	Белый гелеобразный вазелин (Sonnescene DM1)		до 1 г			до 1 г	до 1 г
	Белый гелеобразный вазелин (Sonnescene DM2)			до 1 г			
15	Белый гелеобразный вазелин (Sonnescene HV)				до 1 г		

Композиции 5A-5G готовили, как описано в Примере 1, но с соответствующим количеством гелеобразного белого вазелина, как указано в таблице выше.

Пример 6

Исследование проникновения

Для исследования проникновения и прохождения через кожу кальципотриола из композиций по изобретению, выполняли диффузионный эксперимент. В исследовании использовали лоскут кожи свиного уха полной толщины. Перед использованием уши хранили замороженными при -18°C . За день до эксперимента уши помещали в холодильник ($5\pm 3^{\circ}\text{C}$) для медленного размораживания. В день эксперимента ветеринарным триммером для волос удаляли шерсть. Кожу очищали от подкожного жира скальпелем и два кусочка кожи вырезали из каждого уха и размещали в диффузионной ячейке Франца в уравновешенном порядке.

Статические диффузионные ячейки типа Франца с доступной диффузионной областью $3,14\text{ см}^2$ и принимающим объемом в диапазоне от 8,6 до 11,1 мл использовали согласно методике, описанной в T.J. Franz, "The finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man", в Current Problems in Dermatology, 1978, J.W.H. Mall (Ed.), Karger, Basel, pp. 58-68. Удельный объем измеряли и регистрировали для каждой ячейки. Магнит размещали в приемном отсеке каждой ячейки. После закрепления кожи, каждую приемную камеру заполняли физиологическим солевым раствором (35°C) для гидратации кожи. Ячейки размещали на водяной бане с контролируемой температурой, которую помещали на магнитную мешалку при 400 об/мин. Обратную воду в водяной бане поддерживали при $35\pm 1^{\circ}\text{C}$, обеспечивая температуру на поверхности кожи приблизительно 32°C . Через час солевой раствор замещали приемной средой, 0,04 М изотоническим фосфатным буфером, pH 7,4 (35°C), содержащим 4% бычьего сывороточного альбумина. Во время проведения исследования соблюдали условия слива, то есть концентрация активных соединений в приемном отсеке составляла менее 10% от растворимости соединений в среде.

Исследование прохождения через кожу in vitro каждой исследуемой композиции выполняли в 6 повторах (то есть $n=6$). Каждую исследуемую композицию наносили на кожную мембрану в 0 часов в определенной дозе 4 мг/см^2 . Для нанесения использовали стеклянный штапель, и определяли остаточное количество композиции для вычисления количества композиции, фактически нанесенной на кожу.

Эксперимент проникновения в кожу продолжали в течение 21 часа. Затем собирали образцы от следующих частей:

Роговой слой собирали полосками, используя полоску D-Squame® 10 раз (диаметр 22 мм, CuDerm Corp., Dallas, Texas, USA). Каждую полоску накладывают на исследуемую область с обычным нажатием, в течение 5 секунд и удаляют от исследуемой области одним аккуратным, непрерывным движением. Для каждого повторного наложения направление отрывания изменяли. Затем аналогично собирали образцы живых эпидермиса и дермы.

Образцы (1 мл) приемной жидкости, оставшейся в диффузоре, собирали и анализировали.

Концентрацию кальцитриола в образцах определяли LC масс-спектрометрией.

Результаты, представленные на Фигуре 3 ниже, показывают количество кальцитриола, определенного в живой коже (дерма и эпидермис) и приемной жидкости в % от нанесенной дозы. В рецепторной жидкости было обнаружено очень мало нанесенного кальцитриола, на основании чего можно предположить, что при применении настоящих композиций *in vivo*, лишь незначительное количество активного компонента будет проходить через кожу в большой круг кровообращения, таким образом, минимизируется риск системных нежелательных эффектов.

Пример 7

Биологическая активность композиций

Как показано на фигуре 4 ниже, кателицидин представляет собой антимикробный пептид, экспрессируемый в кератиноцитах человека. Экспрессия кателицидина в значительной степени индуцируется кожной инфекцией или нарушением кожного барьера. При псориазе уровень кателицидина в пораженной коже пациентов с псориазом увеличивается. Было обнаружено, что экспрессия гена, кодирующего кателицидин, может быть индуцирована витамином D₃ или аналогами витамина D, такими как кальцитриол (см. TT Wang et al, *J. Immunol.* 173(5), 2004, pp. 2909-2912; J Schaubert et al., *Immunology* 118(4), 2006, pp. 509-519; Schaubert and Gallo, *J. Allergy Clin Immunol* 122, 2008, pp. 261-266; M. Peric et al., *PLoS One* 4(7), July 22, 2009, e6340) посредством связывания с рецептором витамина D. Этот факт использовали для разработки методики исследования, в котором определяли захват и биологическую активность кальцитриола в кератиноцитах человека в отношении исследуемых композиций, измеряя уровень индукции гена, кодирующего кателицидин.

В исследовании, композицию 1А, приготовленную, как описано в примере 1 выше, наносили местно в трех повторах на реконструированный эпидермис человека, состоящий из нормальных человеческих кератиноцитов, культивируемых в течение 12 дней на 0,5 см² поликарбонатных фильтрах (доступных от SkinEthic® Laboratories, Nice, France) в количестве 10 мкл. Ткани обрабатывали в течение двух дней, а затем отделяли эпидермис от поликарбонатного фильтра и быстро замораживали в жидком азоте. РНК экстрагировали из клеток и синтезировали кДНК обычными методиками. Затем ставили количественную ПЦР в реальном времени (qPCR), используя следующие системы Applied Biosystems: CAMP Hs0018038_m1 и GAPDH Hs99999905_m1. Уровни экспрессии кателицидина нормализовали по GAPDH, и определяли относительное количество в сравнении с мазью Daivonex®.

Таким образом выполняли три последовательных эксперимента. По результатам первых двух экспериментов отмечали увеличение в 6,2 и 5,7 раз, соответственно, биологической активации кателицидина в сравнении с мазью Daivonex®, тогда как по результатам третьего эксперимента отмечали увеличение в 12,9 раз.

При исследовании композиции 1В (приготовленной, как описано в примере 1 выше) по этой методике, по результатам двух экспериментов отмечали увеличение в 2,7 и 1,5 раз, соответственно, биологической активации кателицидина по сравнению с мазью Daivonex®.

5 В таблице 1 ниже приведены результаты, полученные при исследовании композиции 3А, 3Н, 3G и 4А-F по этой методике:

Таблица 1	
Биологическая активность соединений по настоящему изобретению	
Композиция	Увеличение биологической активности Кателицидина (число раз)
3А	1,50
3Н	2,40
3G	5,35
4А	3,17
4В	0,95
4С	1,69
4D	1,63
4E	1,25
4F	0,91

Пример 8

Местное исследование переносимости на карликовых свиньях

20 Местную переносимость композиции 1А по примеру 1 оценивали при ежедневном введении карликовым свиньям посредством кожного нанесения в течение 4 недель. Каждый день на животных воздействовали исследуемыми объектами в течение 8 часов.

Исследование проводили на 10 самках Göttingen SPF карликовых свинок. На каждом животном было 6 участков нанесения и на каждый участок наносили по 250 мл
25 исследуемого состава. Клинические симптомы регистрировали ежедневно, и кожные реакции на участках нанесения оценивали один раз в день до начала применения лекарственного средства, а также в день аутопсии эритемы и отека. Ежедневно записывали потребление пищи и массу тела. По завершении периода обработки, проводили вскрытие всех животных, а образцы кожи собирали для гистопатологической
30 экспертизы.

Результаты показывают отсутствие неблагоприятных клинических симптомов, связанных с обработкой, при проведении исследования. В отношении эритемы отсутствовали какие-либо баллы для композиции 1А. Согласно результатам, композиции по изобретению должны так же хорошо переноситься пациентами-людьми.

35 Пример 9

Исследование бляшек пациентов с псориазом

Исследовали Соединение 1А в тесте с псориазными бляшками. Исследование состояло из скринингового визита, периода смывания, если требуется, периода лечения в течение 29 дней, и, если требуется, завершающего визита. В течение 15 дней перед лечением
40 проводят скрининговый визит для оценки пригодности участников исследования. До Дня 1 (Посещение 2) должен быть выполнен период промывания (до 15 дней), если участник применял антипсориазическое лечение или другое релевантное лечение. Продукты для обработки, исследуемый продукт и референсный продукт (крем Daivonex®), наносили одни раз в день в течение 6 дней в неделю (кроме воскресений)
45 в течение четырех (4) недель. Участникам исследования наносили лекарственные средства на тестируемые участки диаметром 2 см, выбранные на определенных ранее псориазных лезиях. Клиническую оценку проводили два раза в неделю в период фазы лечения. Дополнительно проводили ультразвуковое измерение толщины кожи в День

1 (исходное значение), три раза во время исследования и по завершении лечения.

Основным критерием ответа являлась абсолютная разница общего числа клинических баллов (TCS) клинических симптомов (сумма эритемы, шелушения и инфильтрации) по завершении лечения по сравнению с исходными значениями. Также определяли изменения общей толщины лезии, измеренную ультразвуком по завершении лечения, и каждое значение сравнивали с исходным.

Результаты, представленные на фиг.5, обозначают, что улучшение в TCS более выражено и наступает быстрее, если обработку псориазных бляшек проводят Композицией 1А, чем если на них наносят крем Daivonex®.

10 Пример 10

Композиции по изобретению

Компонент (мг/г)	Композиция 6А
Кальципотриол моногидрат	0,05
Соединение ингибитора PDE4	2,5
Триглицерид средней длины цепи (Miglyol 812)	25
Каприловые/каприновые глицериды (Akoline MCM)	27
Моноолеат глицерина 40 (Pecool)	
Полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Cremophor RH 40)	48
Белый мягкий парафин	887,5
Триэтаноламин	10

Компонент (мг/г)	Композиция 6В
Кальципотриол моногидрат	0,0522
Соединение ингибитора PDE4	2,5
Триглицерид средней длины цепи (Miglyol 812)	25
Каприловые/каприновые глицериды (Akoline MCM)	27
Полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Cremophor RH 40)	48
Триэтаноламин	10
Микрокристаллический воск	100
Белый гелеобразный вазелин (Sonnecone DM1)	до 1 г

Компонент (мг/г)	Композиция 6С
Кальципотриол моногидрат	0,0522
Соединение ингибитора PDE4	2,5
Триглицерид средней длины цепи (Miglyol 812)	15
Каприловые/каприновые глицериды (Akoline MCM)	70
Полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Cremophor RH 40)	15
Белый мягкий парафин	887,5
Триэтаноламин	10

Композиции 6А, 6В и 6С готовили, как раскрыто в примере 1, за исключением добавления соединения PDE4.

Формула изобретения

1. По существу безводная фармацевтическая композиция для местного лечения псориаза путем нанесения на кожу, включающая приблизительно 1-20% по массе изотропной растворяющей смеси из

(а) 30-60% по массе гидрофильного неионогенного поверхностно-активного вещества, представляющего собой полиэтиленгликолевый сложный эфир растительного масла, содержащий по меньшей мере 20 молей этиленоксидных групп/моль глицерида;

(б) 20-40% по массе липофильного неионогенного вспомогательного поверхностно-

активного вещества, выбранного из группы, состоящей из моноглицеридных сложных эфиров C₆₋₂₂ жирных кислот, диглицеридных сложных эфиров C₆₋₂₂ жирных кислот, моно- и диглицеридных сложных эфиров C₆₋₂₂ жирных кислот, пропиленгликолевых сложных эфиров C₆₋₂₂ жирных кислот, моноалкиловых простых эфиров диалкиленгликоля, полиэтиленгликолевых сложных эфиров триглицерида/растительного масла, содержащего 4-8 молей этиленоксидных групп/моль глицерида;

(с) 15-40% по массе неамфифильного C₆₋₂₂ ацилглицерида, выбранного из группы, состоящей из триглицеридов средней длины цепи, длинноцепочечных триглицеридов и касторового масла,

где указанная изотропная растворяющая смесь способна к формированию микроэмульсии в присутствии избытка воды;

при этом композиция дополнительно включает кальцитотриол или кальцитотриола моногидрат, растворенный или солюбилизированный в указанной изотропной растворяющей смеси, и

фармацевтически приемлемый по существу безводный липидный носитель, представляющий собой парафин.

2. Композиция по п. 1, где количество гидрофильного поверхностно-активного вещества в изотропной смеси составляет от 40% по массе до 50% по массе смеси.

3. Композиция по любому из пп. 1 или 2, где гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликолевый сложный эфир растительного масла, содержащий по меньшей мере 20 молей этиленоксидных групп/моль глицерида, где указанные сложные эфиры выбирают из группы, состоящей из производных полиоксиэтиленированного касторового масла, например PEG 20, 30, 35, 38, 40, 50 или 60 касторового масла или PEG 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60 или 80 гидрированного касторового масла, PEG 20 или 60 кукурузных глицеридов, PEG 20 или 60 миндальных глицеридов или PEG 40 пальмоядрового масла.

4. Композиция по п. 1, где количество неионогенного липофильного вспомогательного поверхностно-активного вещества в изотропной смеси составляет от 25% по массе до 30% по массе смеси.

5. Композиция по п. 1, где моноглицеридные сложные эфиры C₆₋₂₂ жирных кислот представляют собой глицерилмонокаприлат, глицерилмонокапрат, глицерилмоностеарат, глицерилмонобегенат, или где диглицеридные сложные эфиры C₆₋₂₂ жирных кислот представляют собой глицерилдилаурат, или где моно- и диглицеридные сложные эфиры C₆₋₂₂ жирных кислот представляют собой моно- и диглицериды или глицерилмоно- и дирицинолеат, или где пропиленгликолевые сложные эфиры C₆₋₂₂ жирных кислот представляют собой монокаприлат пропиленгликоля или монолаурат пропиленгликоля, или где моноалкиловые простые эфиры диалкиленгликоля представляют собой простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, или где полиэтиленгликолевые сложные эфиры триглицерида/растительного масла, содержащего 4-8 молей этиленоксидных групп/моль глицерида, представляют собой PEG-6 кукурузное масло, PEG-6 миндальное масло, PEG-6 абрикосовое масло, PEG-6 оливковое масло, PEG-6 арахисовое масло, PEG-6 пальмоядровое масло или гидрированное пальмоядровое масло, PEG-6 триоленин или PEG-8 кукурузное масло, или полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

6. Композиция по п. 1, где количество C₆₋₂₂ ацилглицерида в изотропной

растворяющей смеси составляет от 20% по массе до 30% по массе смеси.

7. Композиция по п. 1, где соотношение поверхностно-активное вещество: вспомогательное поверхностно-активное вещество: C₆₋₂₂ ацилглицерид составляет 2:1:1.

5 8. Композиция по п. 1, где изотропная растворяющая смесь по п. 1 составляет приблизительно 1-20% по массе, такое как приблизительно 5-15% по массе, или приблизительно 8-12% по массе, или приблизительно 9-11% по массе, например приблизительно 10% по массе композиции.

10 9. Композиция по п. 1, где C₆₋₂₂ ацилглицерид представляет собой триглицерид средней длины цепи, поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксил 40 гидрированное касторовое масло, и вспомогательное поверхностно-активное вещество представляет собой каприловые/каприновые моно- и диглицериды.

15 10. Композиция по п. 1, где липидный носитель включает по меньшей мере один парафин, выбранный из парафинов, состоящих из углеводородов с длиной цепи от C₅ до C₆₀ с пиками длин цепи при C₁₄₋₁₆, C₁₈₋₂₂, C₂₀₋₂₂, C₂₀₋₂₆, C₂₈₋₄₀ и C₄₀₋₄₄, как определено газовой хроматографией, или их смесей.

11. Композиция по п. 1, дополнительно включающая увеличивающий вязкость ингредиент.

20 12. Композиция по п. 11, где увеличивающий вязкость ингредиент представляет собой воск.

13. Композиция по п. 1, дополнительно включающая кремнийорганический воск или летучее силиконовое масло.

25 14. Композиция по п. 13, где летучее силиконовое масло представляет собой циклометикон или диметикон.

15. Композиция по п. 1, дополнительно включающая соединение, предотвращающее раздражение.

16. Композиция по п. 15, где предотвращающее раздражение соединение представляет собой глицерин, бутиленгликоль, сорбит, сахарозу, сахарин, ментол или никотинамид.

30 17. Композиция по п. 16, включающая от 5 до 10% по массе глицерина.

18. Композиция по п. 1, дополнительно включающая соединение, нейтрализующее кислотные примеси, оказывающие негативное влияние на химическую стабильность кальципотриола или кальципотриола моногидрата в композиции.

35 19. Композиция по п. 18, где указанное соединение представляет собой амин, такой как триэтаноламин, трометамол, моноэтаноламин или диэтаноламин.

20. Композиция по п. 1, включающая от 0,001 до 0,5 мг/г кальципотриола или кальципотриола моногидрата.

21. Композиция по п. 1, включающая

0,003-0,008% по массе кальципотриола моногидрата,

40 2-3% по массе триглицеридов средней длины цепи или длинноцепочечных триглицеридов,

2-3% по массе каприловых/каприновых моно- и диглицеридов,

4-6% по массе PEG 40 гидрированного касторового масла,

0,5-1,5% по массе триэтанолamina,

45 85-95% по массе парафинового носителя.

22. Композиция по п. 1, дополнительно включающая один или более дополнительных терапевтически активных компонентов, где указанные дополнительные активные компоненты выбирают из группы, состоящей из кортикостероидов, нестероидных

противовоспалительных лекарственных средств, ингибиторов фосфодиэстеразы 4 и ингибиторов p38 MAP киназы.

23. Композиция по п. 22, где кортикостероид представляет собой бетаметазон или его эфиры, такие как валерат или дипропионат.

5

10

15

20

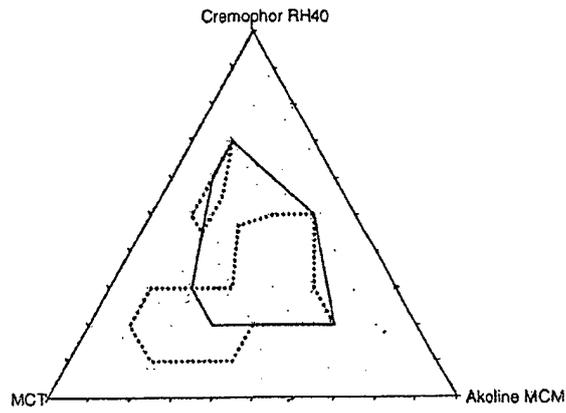
25

30

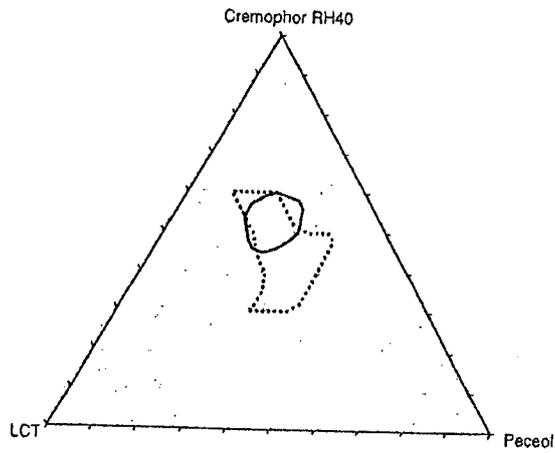
35

40

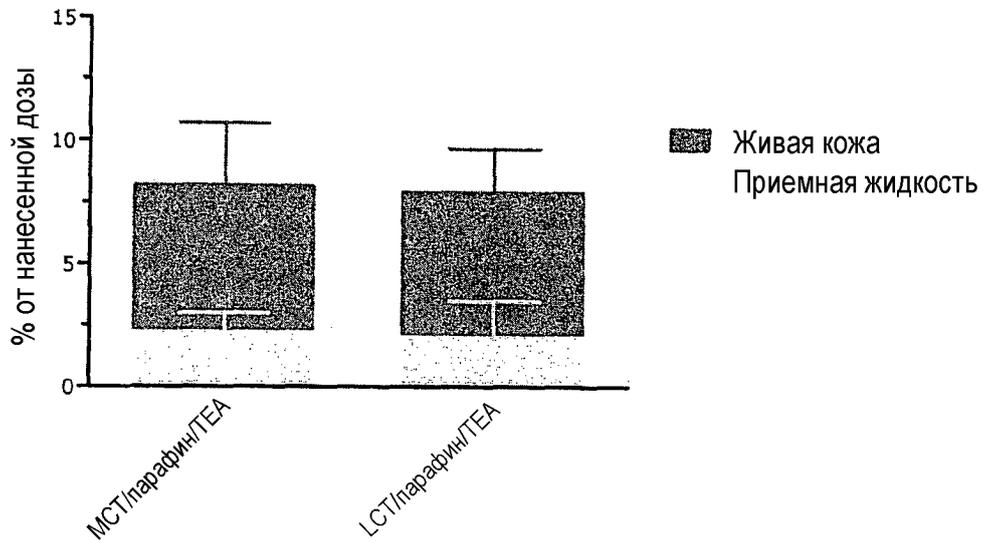
45



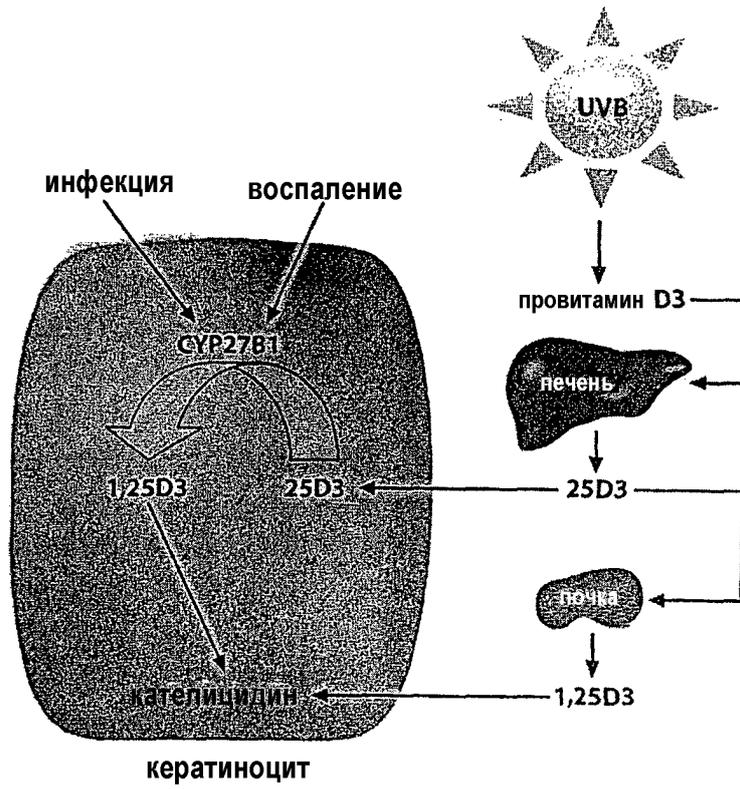
ФИГ.1



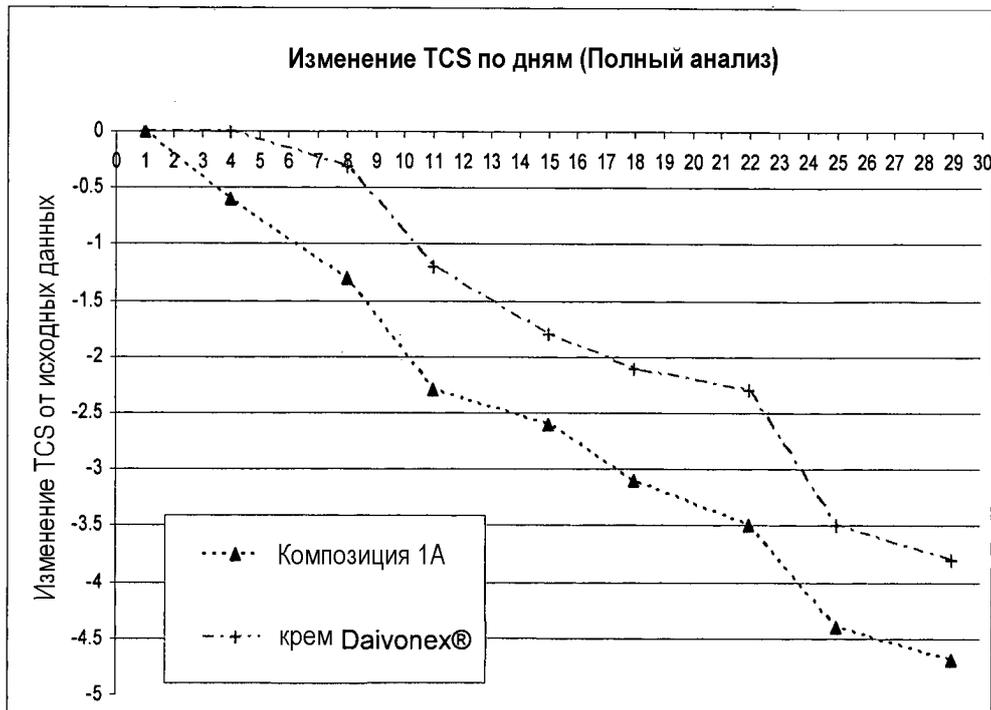
ФИГ.2



ФИГ.3



ФИГ.4



ФИГ.5