

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391647 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.04

(22) Дата подачи заявки
2021.12.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/593* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР JAK С АНАЛОГОМ ВИТАМИНА D ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 63/121,531; 63/199,876

(32) 2020.12.04; 2021.01.29

(33) US

(86) PCT/US2021/061744

(87) WO 2022/120131 2022.06.09

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Смит Пол, Чжан Чжэн, Паркер
Мелисса (US), Фидж Джеймс (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к местному лечению заболеваний кожи, таких как псориаз, атопический дерматит, алопеция, витилиго, синдром Рейтера, красный волосистый питириаз, простой буллезный эпидермолиз, ладонно-подошвенная кератодермия, врожденная пахионихия, множественная стеатоцистома, кожный красный плоский лишай, кожная Т-клеточная лимфома, гнойный гидраденит, контактный дерматит, ихтиоз и нарушение кератинизации, с помощью (a) ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и (b) витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли.

A1

202391647

202391647

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578518EA/019

ИНГИБИТОР JAK С АНАЛОГОМ ВИТАМИНА D ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 63/121531, поданной 4 декабря 2020 г., и предварительной заявке США № 63/199876, поданной 29 января 2021 г., каждая из которых в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к местному лечению кожных заболеваний с использованием (а) ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и (b) витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Воспаление, опосредованное передатчиком сигнала Янус-киназой (JAK), является одной из важных характеристик аутоиммунных кожных заболеваний. Были разработаны ингибиторы Янус-киназы (JAK) как средства для лечения воспалительных кожных заболеваний, включая атопический дерматит, очаговую алопецию, псориаз и витилиго. Однако, как и любое терапевтическое средство, ингибиторы JAK не могут быть одинаково эффективными для всех субъектов, которые имеют воспалительное кожное заболевание. Существует необходимость в разработке более эффективных составов, содержащих ингибиторы JAK, для лечения большего количества субъектов с различными воспалительными кожными заболеваниями.

С учетом этих ограничений, существует медицинская потребность в новых терапевтических вариантах. Настоящее изобретение направлено на эту и другие потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены способы лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающие местное применение на пораженном участке пациента (а) ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и (b) витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающие местное применение на пораженном участке пациента (а) руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли и (b) витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающие местное применение на пораженном участке пациента (а) руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли и (b) кальципотриола или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложен ингибитор JAK или его

фармацевтически приемлемая соль для применения в местном лечении кожного заболевания, описанного в данном документе, в комбинации с витамином D3, аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предложен руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения в местном лечении кожного заболевания, описанного в данном документе, в комбинации с витамином D3, аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предложен руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль для применения в местном лечении кожного заболевания, описанного в данном документе, в комбинации с кальципотриолом или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предложено применение ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли для производства медикамента для местного лечения кожного заболевания, описанного в данном документе, в комбинации с витамином D3, аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предложено применение руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли для производства медикамента для местного лечения кожного заболевания, описанного в данном документе, в комбинации с витамином D3, аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предложено применение руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли для производства медикамента для местного лечения кожного заболевания, описанного в данном документе, в комбинации с кальципотриолом или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых вариантов пациент представляет собой пациента-человека.

В настоящем изобретении дополнительно предложен местный состав, содержащий (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в местном лечении кожного заболевания, описанного в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предложен местный состав, содержащий (a) руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в местном лечении кожного заболевания, описанного в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предложен местный состав руксолитиниба, содержащий (a) руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и (b) кальципотриол или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в местном лечении кожного заболевания, описанного в данном документе.

В настоящем изобретении также предложено применение местного состава, содержащего (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль, для производства

лекарственного средства для применения в местном лечении кожного заболевания, описанного в данном документе.

В настоящем изобретении также предложено применение местного состава, содержащего (а) руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль, для производства лекарственного средства для применения в местном лечении кожного заболевания, описанного в данном документе.

В настоящем изобретении также предложено применение местного состава, содержащего (а) руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и (b) кальцитриол или его фармацевтически приемлемую соль, для производства лекарственного средства для применения в местном лечении кожного заболевания, описанного в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предложены фармацевтические составы для местного лечения кожного заболевания, содержащие (а) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические составы для местного лечения кожного заболевания, содержащие (а) руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические составы для местного лечения кожного заболевания, содержащие (а) фосфат руксолитиниба или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

Подробности одного или более вариантов осуществления настоящего изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из описания и графических материалов, а также из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 иллюстрирует кратность изменения и р-значения для уровней IL-22 в коже, базолатерально обработанной различными концентрациями руксолитиниба, кальцитриола и их комбинацией, через 24 часа после стимуляции в сравнении с нормальной (здоровой) нестимулированной и стимулированной кожей человека.

Фиг. 2 иллюстрирует кратность изменения и р-значения для уровней CXCL10 в коже, базолатерально обработанной различными концентрациями руксолитиниба, кальцитриола и их комбинацией, через 24 часа после стимуляции в сравнении с нормальной (здоровой) нестимулированной и стимулированной кожей человека.

Фиг. 3 иллюстрирует кратность изменения и р-значения для уровней MMP12 в коже, базолатерально обработанной различными концентрациями руксолитиниба, кальцитриола и их комбинацией, через 24 часа после стимуляции в сравнении с

нормальной (здоровой) нестимулированной и стимулированной кожей человека.

На Фиг. 4 приведено схематическое представление вставки Transwell®.

На Фиг. 5 приведена фотография кремовых составов от №1 до №6.

Фиг. 6А-6В иллюстрируют абсолютную кратность изменения экспрессии определенных генов после обработки комбинациями кальципотриола и руксолитиниба по сравнению с необработанным контролем после стимуляции Th1 или Th17, соответственно (белый цвет указывает на абсолютную кратность изменения < 2 , серый цвет указывает на абсолютную кратность изменения > 2 , а черный цвет указывает на абсолютную кратность изменения > 4).

Фиг. 7А-7В иллюстрируют кратность изменения (среднее+СПС) уровней IL-22 и CXCL10, соответственно, в коже, базолатерально обработанной различными концентрациями руксолитиниба, максакальцитола и их комбинацией, через 24 часа после стимуляции в сравнении с нормальной (здоровой) нестимулированной и стимулированной кожей человека (JAKi представляет собой руксолитиниб; Vit D представляет собой максакальцитол и Combo представляет собой комбинацию руксолитиниба и максакальцитола).

Фиг. 8А-8С иллюстрируют кратность изменения (среднее+СПС) S100a12, Defb4 и Serpinb4, соответственно, в коже, местно обработанной различными концентрациями руксолитиниба, кальципотриола и их комбинацией, через 24 часа после стимуляции в сравнении с нормальной (здоровой) нестимулированной и стимулированной кожей человека (JAKi представляет собой руксолитиниб; Vit D представляет собой кальципотриол и Combo представляет собой комбинацию руксолитиниба и кальципотриола).

Фиг. 9А-9С иллюстрируют кратность изменения (среднее+СПС) MMP12, IL-22 и CXCL10, соответственно, в коже, местно обработанной различными концентрациями руксолитиниба, кальципотриола и их комбинацией, через 24 часа после стимуляции в сравнении с нормальной (здоровой) нестимулированной и стимулированной кожей человека (JAKi представляет собой руксолитиниб; Vit D представляет собой кальципотриол и Combo представляет собой комбинацию руксолитиниба и кальципотриола).

Фиг. 10 иллюстрируют изменение толщины уха в IL-23-индуцированной псориаз-подобной *in vivo* мышиной модели при обработке носителем или кремом с комбинацией руксолитиниба и кальципотриола (***) указывает $p < 0,001$) (JAKi представляет собой руксолитиниб; Vit D представляет собой кальципотриол и Combo представляет собой комбинацию руксолитиниба и кальципотриола).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем изобретении предложены способы лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающие местное применение на пораженном участке пациента (а) ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и (b) производного витамина D или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении предложены способы лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающие местное применение на пораженном участке

у нуждающегося в этом пациента, включающие местное применение на пораженном участке пациента (а) ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и (б) кальципотриола или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой аутоиммунное кожное заболевание.

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой воспалительное кожное заболевание.

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание связано с Th1 или Th2. Т-хелперные (Th)1 и/или Т-хелперные (Th)17 клетки вовлечены во многие воспалительные и аутоиммунные кожные заболевания. Например, следующие заболевания связаны главным образом с Th17: (i) псориаз (Fletcher, et al., *Clin Exp Immunol*, 201(2):121-134 (2020) на PMID: 32379344; Liu, et al., *Front Immunol*, 11:594735 (2020) на PMID: 33281823); (ii) ихтиоз (Czarnowicki, et al., *J Invest Dermatol*, 138(10):2157-2167 (2018) на PMID: 29660300; Paller, et al., *J Allergy Clin Immunol*, 139(1):152-165 (2017) на PMID: 27554821); и (iii) красный волосистый питириаз (Liu, выше, на PMID: 33281823). Кроме того, следующие заболевания связаны главным образом с Th1: (i) очаговая алопеция (Żeberkiewicz, et al., *Cent Eur J Immunol*, 45(3):325-333 (2020) на PMID: 33437185; и (ii) витилиго (Boniface, et al., *Clin Rev Allergy Immunol*, 54(1):52-67 (2018) на PMID: 28685247). Некоторые заболевания связаны как с Th1, так и с Th17, включая: (i) гнойный гидраденит (Fletcher, выше, на PMID: 32379344; Liu, выше, на PMID: 33281823; Banerjee, et al., *Immunol Invest*, 46(2):149-158 (2017) на PMID: 27819528; Moran, et al., *J Invest Dermatol*, 137(11):2389-2395 (2017) на PMID: 28652108); и (ii) кожный красный плоский лишай (Aghamajidi, et al., *Scand J Immunol*, e13000 (2020) на PMID: 33190330). Кроме того, блокирование воспалительных цитокинов, таких как IL-22 и CXCL10, которые участвуют в пролиферации, выживаемости и функции лимфоцитов Th1 или Th17, можно применять для лечения заболеваний, связанных с Th1 или Th17. Например, Т-хелперные (Th)17 клетки представляют собой отдельную линию дифференцировки CD4⁺ Т-клеток, характеризующихся выработкой IL-17. Смотрите Liang, et al., *J Exp Med*, 203(10):2271-9 (2006) на PMID: 16982811. Было показано, что Th17 клетки экспрессируют IL-22 в значительно больших количествах, чем Th1 или Th2 клетки. Кроме того, размножение IL-22-вырабатывающих клеток зависит от IL-23. В свою очередь, блокирование IL-17 и IL-23 является клинически валидированным подходом при псориазе. Примеры этого подхода в лечении псориаза, Th17-ассоциированного заболевания, включают секукинумаб и гуселькумаб, которые блокируют блокирующие IL-17 и IL-23, соответственно. Т-хелперные (Th)1 клетки представляют собой отдельную линию дифференцировки CD4⁺ Т-клеток, характеризующихся выработкой IFN-гамма и транскрипционного маркера T-bet. Смотрите Szabo, et al., *Cell*, 100(6):655-69 (2000) на PMID: 10761931. CXCL10, также известный как индуцированный интерфероном-гамма белок 10 (IP-10), привлекает лимфоциты в кожу. Кроме того, CXCR3 является рецептором для лиганда CXCL10. В свою очередь, такие заболевания, как витилиго, ассоциированы с Th1, поскольку считается, что инфильтрация лимфоцитов в пораженную витилиго кожу

обусловлена CXCR3-положительными Th1 клетками, восприимчивыми к лиганду CXCL10.

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание опосредовано интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10), матричной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание опосредовано IL-22. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание опосредовано MMP12. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание опосредовано CXCL10.

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание опосредовано Defb4, S100a12 или Serpinb4. S100a12 является важным маркером активности псориазического заболевания (Wilsmann-Theis, D, et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(7):1165-70 (2016); doi: 10.1111/jdv.13269, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки). Defb4 кодирует бета-дефензин человека 2(hBD2), противомикробный пептид, который играет важную роль в воспалительных процессах в коже и важен для патогенеза псориаза (Johansen C, et al., *J Invest Derm*, 136(8):1608-1616 (2016); doi: 10.1016/j.jid.2016.04.012, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки). Serpinb4 способствует воспалению у пациентов с хроническими кожными заболеваниями, включая атопический дерматит (Sivaprasad, U, et al., *J Invest Derm* 135(1):160-169 (2015); DOI:10.1038/jid.2014.353, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание выбрано из псориаза, атопического дерматита, алопеции, витилиго, синдрома Рейтера, красного волосистого педириза, простого буллезного эпидермолиза, ладонно-подошвенной кератодермии, врожденной пахионихии, множественной стеатоцистомы, кожного красного плоского лишая, кожной Т-клеточной лимфомы, гнойного гидраденита, контактного дерматита, ихтиоза и нарушения кератинизации.

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание выбрано из псориаза, атопического дерматита, алопеции, витилиго, синдрома Рейтера, красного волосистого педириза, простого буллезного эпидермолиза, ладонно-подошвенной кератодермии, врожденной пахионихии, множественной стеатоцистомы, кожного красного плоского лишая, кожной Т-клеточной лимфомы, гнойного гидраденита, контактного дерматита и ихтиоза.

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления псориаз опосредован интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10), матричной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией. Можно найти связь между псориазом и IL-22, CXCL10 и/или MMP12, например, на IL-22, CXCL10 и/или MMP12, смотрите He et al. "Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis" *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul 9; S0091-6749(20)30824-1, PMID: 32709423, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления псориаз опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления

псориаз опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления псориаз опосредован матриксной металлопептидазой 12 (MMP12). В некоторых вариантах осуществления псориаз выбран из бляшковидного псориаза, псориаза ногтей, интертригинозного псориаза, ладонно-подошвенного псориаза и пустулезного псориаза. В некоторых вариантах осуществления псориаз представляет собой бляшковидный псориаз. В некоторых вариантах осуществления бляшковидный псориаз опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления бляшковидный псориаз опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления бляшковидный псориаз опосредован матриксной металлопептидазой 12 (MMP12).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит опосредован интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией. Связь между атопическим дерматитом и IL-22 и/или MMP12 можно найти, например, в He *et al.* "Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis" J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul 9; S0091-6749(20)30824-1, PMID: 32709423. Связь между атопическим дерматитом и CXCL10 можно найти, например, в Brunner *et al.* "Nonlesional atopic dermatitis skin shares similar T-cell clones with lesional tissues" Allergy. 2017 Dec;72(12):2017-2025, PMID: 28599078. Каждая из процитированных в данном документе ссылок в полном объеме включена посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит опосредован матриксной металлопептидазой 12 (MMP12).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой алопецию. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой очаговую алопецию. Связь между очаговой алопецией и IL-22 можно найти, например, в Loh *et al.* "Role of T helper 17 cells and T regulatory cells in alopecia areata: comparison of lesion and serum cytokine between controls and patients" J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jun;32(6):1028-1033., PMID: 29283462. Связь между очаговой алопецией и CXCL10 можно найти, например, в Duca *et al.* "Frontal fibrosing alopecia shows robust T helper 1 and Janus kinase 3 skewing" Br J Dermatol. 2020 Mar 25, PMID: 32215911. Каждая из процитированных в данном документе ссылок в полном объеме включена посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления алопеция опосредована интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления алопеция опосредована хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой витилиго. Связь между витилиго и IL-22 можно найти, например, в Czarnowicki *et al.* "Blood endotyping distinguishes the profile of vitiligo from that of other inflammatory and autoimmune

skin diseases” *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jun;143(6):2095-2107. PMID: 30576756. Связь между витилиго и CXCL10 можно найти, например, в Abdallah *et al.* “CXCL-10 and Interleukin-6 are reliable serum markers for vitiligo activity: A multicenter cross-sectional study” *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018 Mar;31(2):330-336. PMID: 29094481. Каждая из процитированных в данном документе ссылок в полном объеме включена посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления витилиго опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления витилиго опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой синдром Рейтера. Связь между синдромом Рейтера и IL-22 можно найти, например, в Zhao *et al.* “IL-22+ CD4+ T cells in patients with rheumatoid arthritis” *Int J Rheum Dis.* 2013 Oct;16(5):518-26, PMID: 24164838. Связь между синдромом Рейтера и CXCL10 можно найти, например, в Pandya *et al.* “Blood chemokine profile in untreated early rheumatoid arthritis: CXCL10 as a disease activity marker” *Arthritis Res Ther.* 2017 Feb 2;19(1):20, PMID: 28148302. Каждая из процитированных в данном документе ссылок в полном объеме включена посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления синдром Рейтера опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления синдром Рейтера опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой красный волосистый питириаз. Связь между красным волосистым питириазом и IL-22 можно найти, например, в Feldmeyer *et al.* “Interleukin 23-Helper T Cell 17 Axis as a Treatment Target for Pityriasis Rubra Pilaris” *JAMA Dermatol.* 2017 Apr 1;153(4):304-308, PMID: 28122069. Связь между красным волосистым питириазом и CXCL10 можно найти, например, в Adnot-Desanlis *et al.* “Effectiveness of infliximab in pityriasis rubra pilaris is associated with pro-inflammatory cytokine inhibition” *Dermatology* 2013;226(1):41-6, PMID: 23548788. Каждая из процитированных в данном документе ссылок в полном объеме включена посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления красный волосистый питириаз опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления красный волосистый питириаз опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой простой буллезный эпидермолиз. Связь между простым буллезным эпидермолизом и IL-22 и/или CXCL10 можно найти, например, в Castela *et al.* “Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment” *Br J Dermatol.* 2019 Feb;180(2):357-364, PMID: 29932457, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления простой буллезный эпидермолиз опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления простой буллезный эпидермолиз опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой

ладонно-подошвенную кератодермию. Связь между ладонно-подошвенной кератодермией и IL-22 можно найти, например, в Druetz *et al.* “Association of Transient Palmoplantar Keratoderma With Clinical and Immunologic Characteristics of Bullous Pemphigoid” *JAMA Dermatol.* 2019 Feb 1;155(2):216-220, PMID: 30484821, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления ладонно-подошвенная кератодермия опосредована интерлейкином 22 (IL-22).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой врожденную пахионихию. Связь между врожденной пахионихией и IL-22 можно найти, например, в Yang *et al.* “Keratin 17 in disease pathogenesis: from cancer to dermatoses” *J Pathol.* 2019 Feb;247(2):158-165, PMID: 30306595, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления врожденная пахионихия опосредована интерлейкином 22 (IL-22).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой множественную стеатоцистому. Связь между множественной стеатоцистомой и IL-22 можно найти, например, в Yang *et al.* “Keratin 17 in disease pathogenesis: from cancer to dermatoses” *J Pathol.* 2019 Feb;247(2):158-165, PMID: 30306595, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления множественная стеатоцистома опосредована интерлейкином 22 (IL-22).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой кожный красный плоский лишай. Связь между кожным красным плоским лишаем и IL-22 можно найти, например, в Chen *et al.* “Immunoexpression of interleukin-22 and interleukin-23 in oral and cutaneous lichen planus lesions: a preliminary study” *Mediators Inflamm.* 2013;2013:801974, PMID: 24376306. Связь между кожным красным плоским лишаем и CXCL10 можно найти, например, в Domingues *et al.* “The dysfunctional innate immune response triggered by Toll-like receptor activation is restored by TLR7/TLR8 and TLR9 ligands in cutaneous lichen planus” *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):48-55, PMID: 24976336 и Wenzel *et al.* “CXCR3 <-> ligand-mediated skin inflammation in cutaneous lichenoid graft-versus-host disease” *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar;58(3):437-42, PMID: 18280341, которые все в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления кожный красный плоский лишай опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления кожный красный плоский лишай опосредован хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой кожную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома опосредована интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией. Связь между кожной Т-клеточной лимфомой и IL-22 и/или MMP12 можно найти, например, в Litvinov *et al.* “The Use of Transcriptional Profiling to Improve Personalized Diagnosis and Management of Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL)” *Clin Cancer Res.* 2015 Jun 15;21(12):2820-9, PMID: 25779945. Связь между кожной Т-клеточной лимфомой и CXCL10

можно найти, например, в Mehul *et al.* “Proteomic analysis of stratum corneum in Cutaneous T-Cell Lymphomas and psoriasis” *Exp Dermatol.* 2019 Mar;28(3):317-321, PMID: 30637808. Каждая из процитированных в данном документе ссылок в полном объеме включена посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома опосредована интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома опосредована хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома опосредована матриксной металлопептидазой 12 (MMP12).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой гнойный гидраденит. Связь между гнойным гидраденитом и IL-22 можно найти, например, в Rumberger *et al.* “Transcriptomic analysis of hidradenitis suppurativa skin suggests roles for multiple inflammatory pathways in disease pathogenesis” *Inflamm Res.* 2020 Oct;69(10):967-973, PMID: 32661800, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления гнойный гидраденит опосредован интерлейкином 22 (IL-22).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой контактный дерматит. В некоторых вариантах осуществления контактный дерматит опосредован интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией. Связь между контактным дерматитом и IL-22 можно найти, например, в Robb *et al.* “Prostaglandin E 2 stimulates adaptive IL-22 production and promotes allergic contact dermatitis” *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan;141(1):152-162, PMID: 28583370. Связь между контактным дерматитом и CXCL10 можно найти, например, в Brans *et al.* “Stratum corneum levels of inflammatory mediators and natural moisturizing factor in patch test reactions to thiurams and fragrances and their possible role in discrimination between irritant and allergic reactions to hapten mixtures” *Contact Dermatitis.* 2020 Nov 21, PMID: 33222241. Связь между контактным дерматитом и MMP12 можно найти, например, в Meguro *et al.* “SOCS3 Expressed in M2 Macrophages Attenuates Contact Hypersensitivity by Suppressing MMP-12 Production” *J Invest Dermatol.* 2016 Mar;136(3):649-657, PMID: 27015453. Каждая из процитированных в данном документе ссылок в полном объеме включена посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления контактный дерматит опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления контактный дерматит опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления контактный дерматит опосредован матриксной металлопептидазой 12 (MMP12).

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой ихтиоз. Связь между ихтиозом и IL-22 можно найти, например, в Czarnowicki *et al.* “The Major Orphan Forms of Ichthyosis Are Characterized by Systemic T-Cell Activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 Polarization in Blood” *J Invest Dermatol.* 2018 Oct;138(10):2157-2167, PMID: 29660300, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления ихтиоз опосредован интерлейкином 22 (IL-

22). В некоторых вариантах осуществления ихтиоз представляет собой обыкновенный ихтиоз, X-сцепленный ихтиоз, буллезную врожденную ихтиозоформную эритродермию (БВИЭ), небуллезную врожденную ихтиозоформную эритродермию (НБВИЭ), ламеллярный ихтиоз, арлекиновый ихтиоз, синдром ихтиоза или приобретенный ихтиоз.

В общем случае нарушения кератинизации представляют собой группу нарушений ороговения. Связь между нарушением кератинизации и IL-22 можно найти, например, в Yang *et al.* "Keratin 17 in disease pathogenesis: from cancer to dermatoses" *J Pathol.* 2019 Feb;247(2):158-165, PMID: 30306595, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления нарушение кератинизации опосредовано IL-22. В некоторых вариантах осуществления нарушение кератинизации выбрано из ихтиоза, ладонно-подошвенной кератодермии, волосяного кератоза и акантолитического дерматоза.

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой розацеа, псориаз, псориатический артрит, кожный фиброз, кольцевидную склеродермию, невус Шпиц, дерматофитоз или обыкновенные угри. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой розацеа. В некоторых вариантах осуществления розацеа опосредована интерлейкином 22 (IL-22) или хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10) или их комбинацией. Связь между розацеа и IL-22 и/или CXCL10 можно найти, например, в Buhl, et al., *J. Invest. Derm.*, 135(9), P2198-2208 (2015), PMID: 25848978, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления розацеа опосредована интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления розацеа опосредована хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой псориаз, опосредованный S100a12. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой псориатический артрит, опосредованный S100a12. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой кожный фиброз, опосредованный S100a12. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой кольцевидную склеродермию, опосредованную S100a12. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой атопический дерматит, опосредованный S100a12. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой невус Шпиц, опосредованный S100a12.

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой псориаз, опосредованный Defb4. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой псориатический артрит, опосредованный Defb4. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой дерматофитоз, опосредованный Defb4. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой обыкновенные угри, опосредованные Defb4. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой гнойный гидраденит, опосредованный Defb4.

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой

псориаз, опосредованный Serpinb4. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой псориатический артрит, опосредованный Serpinb4.

В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют последовательно.

В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют последовательно.

В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют по меньшей мере один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль применяют один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль применяют два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде отдельных составов.

В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде одного состава.

В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в синергетическом количестве.

В некоторых вариантах осуществления существует синергетический эффект между ингибитором JAK или его фармацевтически приемлемой солью и витамином D3, аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении предложены способы лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающие местное применение на пораженном участке пациента (a) ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и (b) витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли, дополнительно

включающие применение дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид.

В некоторых вариантах осуществления (b) представляет собой витамин D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы, описанные в данном документе, в которых (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль применяют в терапевтически эффективном количестве.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы, описанные в данном документе, в которых (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в терапевтически эффективном количестве.

В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых вариантов пациент представляет собой пациента-человека.

В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют один раз в день.

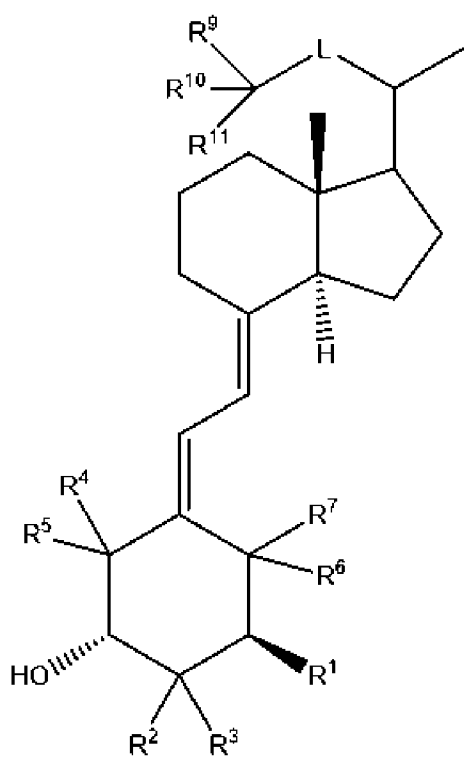
В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют по меньшей мере два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют по меньшей мере два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли применяют в виде местного состава. В некоторых вариантах осуществления каждый местный состав представляет собой мазь, крем или лосьон. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль и аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль находятся в одном составе. В некоторых вариантах осуществления один состав представляет собой крем или лосьон. В некоторых вариантах осуществления состав имеет pH от около 6,0 до около 8,0, от около 6,5 до около 7,5 или от около 6,5 до около 7,0.

Витамин D3 и аналоги витамина D3 для применения в способах и местных составах

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль представляет собой соединение, имеющее формулу (I):



В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой Н или ОН. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ОН.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^3 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 оба представляют собой Н.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $O-R^{2A}$ и R^3 представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе образуют группу $=CH_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{2A} представляет собой $-C_{1-4}$ алкилен-ОН.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^4 и R^5 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 оба представляют собой Н.

В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 вместе образуют группу $=CH_2$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 оба представляют собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 вместе образуют группу $=CH_2$.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-O-CH_2-CH_2-$ или $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-CH_2-$

CH(R¹²)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R¹²)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH=CH-CH(R¹²)-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH=CH-CH=CH-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -CH₂-C≡C-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -O-CH₂-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -O-CH₂-CH₂-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления R¹² представляет собой H или OH. В некоторых вариантах осуществления R¹² представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R¹² представляет собой H.

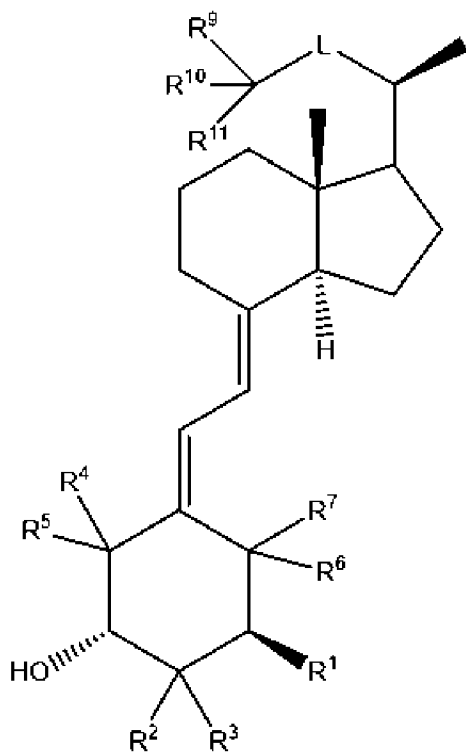
В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₄ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой C₁₋₄ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₄ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой C₁₋₄ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления R¹¹ представляет собой H или OH. В некоторых вариантах осуществления R¹¹ представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R¹¹ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₄ циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R¹¹ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемую соль представляет собой соединение, имеющее формулу (II):



(II).

некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой ОН. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-4} циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления (b) представляет собой аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина 1α -(ОН) D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

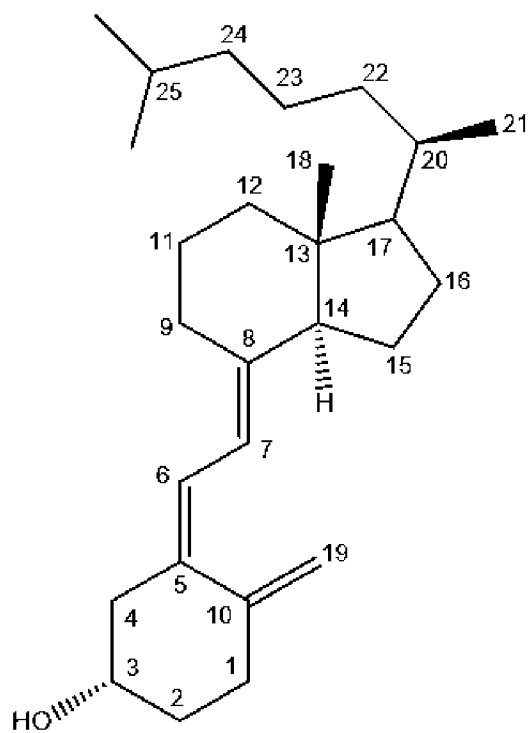
В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина $1\alpha,25(\text{OH})_2$ D3, аналог витамина $1\alpha,24(\text{OH})_2$ D3 или аналог витамина $1\alpha,26(\text{OH})_2$ D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина $1\alpha,25(\text{OH})_2$ D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина $1\alpha,24(\text{OH})_2$ D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина $1\alpha,26(\text{OH})_2$ D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

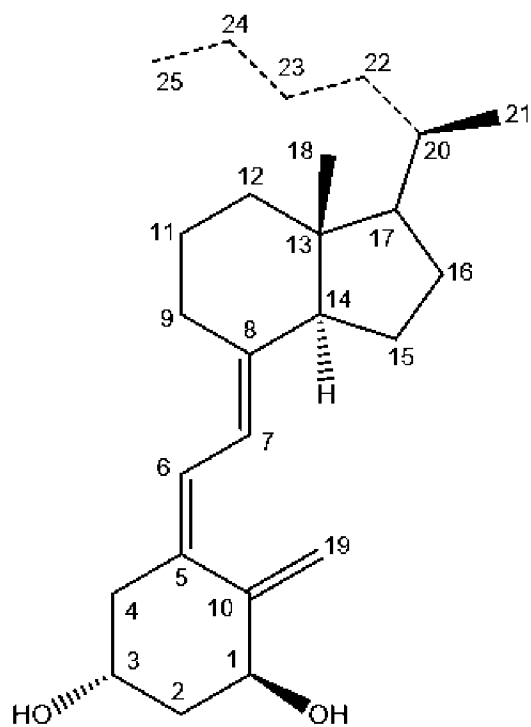
В контексте данного документа «витамин D3» (кальцитол; холекальциферол) имеет формулу формулы (i) с нумерацией, приведенной ниже. В контексте данного документа «производные витамина D» относятся к витамину D3 (холекальциферолу), витамину D2 (эргокальциферолу) и структурным аналогам формулы (i), имеющим общий каркас, образованный атомами углерода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20 и 21, где стереохимия в атоме углерода 20 может быть (R) или (S).



(i)

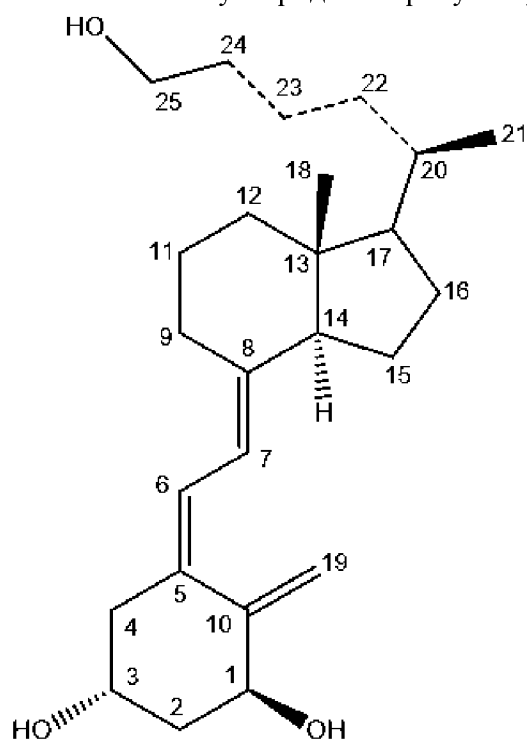
В некоторых вариантах осуществления выражение «аналог витамина D₃» относится к структурному аналогу формулы (i), имеющему общий каркас, образованный атомами углерода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20 и 21, где стереохимия в атоме углерода 20 может быть (R) или (S), при этом соединение не содержит метильный заместитель в атоме углерода 24 и замещение и связывание в атомах углерода 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20 и 21 остаются неизменными. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 присутствует. В некоторых вариантах осуществления атом углерода 1 может иметь гидроксигруппу α относительно гидроксигруппы в атоме углерода 3.

В контексте данного документа выражение «аналог витамина 1α-(OH) D₃» относится к структурному аналогу формулы (ii), имеющему общий каркас, образованный атомами углерода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20 и 21, где каждая пунктирная линия может представлять собой одинарную, двойную или тройную связь в рамках соответствующей валентности, при этом соединение не содержит метильный заместитель в атоме углерода 24 и замещение в атомах углерода 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20 и 21 остаются неизменными. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 присутствует.



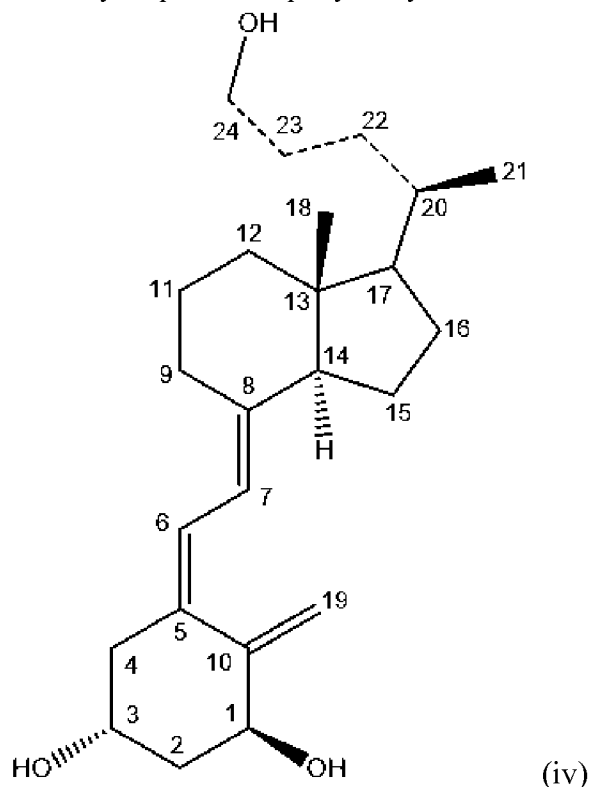
Формула (ii)

В контексте данного документа выражение «аналог витамина $1\alpha,25-(\text{OH})_2 \text{D}_3$ » относится к структурному аналогу формулы (iii), имеющему общий каркас, образованный атомами углерода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24 и 25, где каждая пунктирная линия может представлять собой одинарную, двойную или тройную связь в рамках соответствующей валентности, при этом соединение не содержит метильный заместитель в атоме углерода 24 и замещение в атомах углерода 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20 и 21 остаются неизменным. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 присутствует.

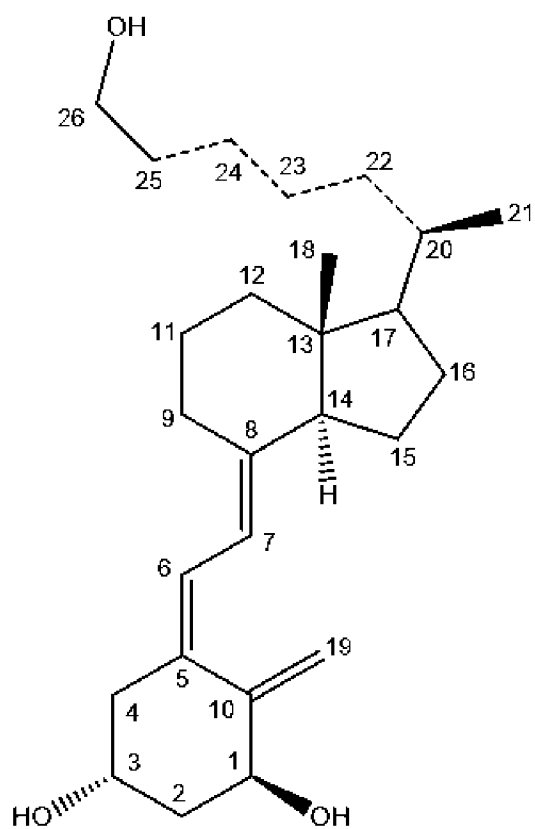


Формула (iii)

В контексте данного документа выражение «аналог витамина $1\alpha,24-(\text{OH})_2 \text{D}_3$ » относится к структурному аналогу структуры (iv), имеющему общий каркас, образованный атомами углерода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23 и 24, где каждая пунктирная линия может представлять собой одинарную, двойную или тройную связь в рамках соответствующей валентности, при этом соединение не содержит метильный заместитель в атоме углерода 24 и замещение в атомах углерода 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20 и 21 остаются неизменным. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 присутствует.

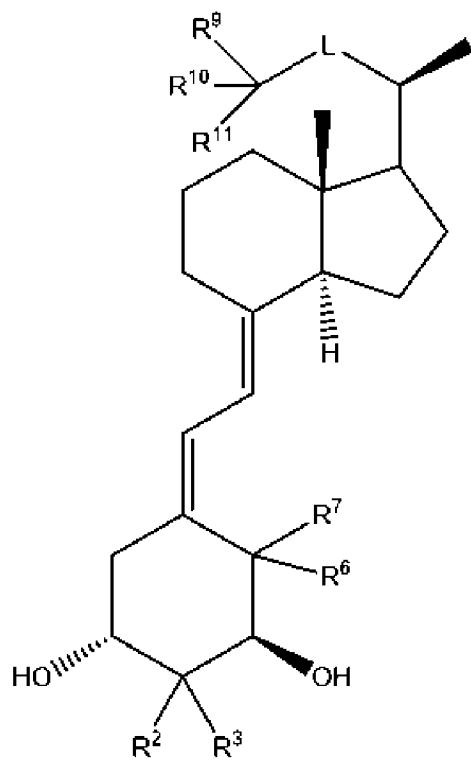


В контексте данного документа выражение «аналог витамина $1\alpha,26-(\text{OH})_2 \text{D}_3$ » относится к структурному аналогу структуры (v), имеющему общий каркас, образованный атомами углерода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25 и 26, где каждая пунктирная линия может представлять собой одинарную, двойную или тройную связь в рамках соответствующей валентности, при этом соединение не содержит метильный заместитель в атоме углерода 24 и замещение в атомах углерода 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20 и 21 остаются неизменным. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления двойная связь в атоме углерода 19 присутствует.



Формула (v)

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль представляет собой соединение, имеющее формулу (III):



(III).

В некоторых вариантах осуществления каждый из R² и R³ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R² и R³

оба представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $O-R^{2A}$ и R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^{2A} представляет собой $-C_{1-4}$ алкилен-OH.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 оба представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 вместе образуют группу $=CH_2$.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-O-CH_2-CH_2-$ или $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH=CH-CH(R^{12})-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH=CH-CH=CH-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-C\equiv C-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-O-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой H или OH. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой CH_3 или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой CH_3 или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой H или OH. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой OH.

В некоторых вариантах осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из кальцидиола, кальцитриол, кальципотриола, альфакальцидола, такальцитола, максакальцитола, фалекальцитриола, эльдекальцитола, инекальцитола, сеокальцитола, лексакальцитола, 20-эпи-1 α ,25(OH)₂D₃, CD578 (17-метил-19-нор-21-нор-23-ин-26,27-F6-1 α ,25(OH)₂D₃), TX527 (19-нор-14,20-бисэпи-23-ин-1 α ,25(OH)₂D₃), 2MD (2-метилен-19-нор-(20S)-1 α ,25(OH)₂D₃), PRI-2205 ((5E,7E)-22-ен-26,27-дегидро-1 α ,25(OH)₂D₃), ILX23-7553 (16-ен-23-ин-1 α ,25(OH)₂D₃) и MART-10(19-нор-2 α -(3-гидроксипропил)-1 α ,25(OH)₂D₃).

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его

фармацевтически приемлемая соль выбраны из кальцидиола, кальцитриол, кальципотриола, альфакальцидола, такальцитола, максакальцитола, фалекальцитриола, эльдекальцитола, инекальцитола, сеокальцитола и лексакальцитола.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из кальципотриола, такальцитола, максакальцитола и сеокальцитола.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальципотриол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой максакальцитол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой такальцитол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой сеокальцитол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальцидиол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальцитриол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой альфакальцидол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фалекальцитриол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой эльдекальцитол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой инекальцитол.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой лексикальцитол.

Составы витамина D₃ или аналогов витамина D₃ для применения в способах

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде местного состава. В некоторых вариантах осуществления местный состав представляет собой пенку, мазь, лосьон или крем.

В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде местного состава, содержащего от около 0,0001% до около 0,1% витамина D₃, аналога витамина D₃ или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание по массе состава. В некоторых вариантах осуществления витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде местного состава, содержащего от около 0,0001% до около 0,02% витамина D₃, аналога витамина D₃ или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание по массе состава. В некоторых вариантах осуществления

витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде местного состава, содержащего от около 0,0001% до около 0,005% витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание по массе состава. В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде местного состава, содержащего от около 0,0004% до около 0,005% витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальципотриол, который применяют в виде местного состава, содержащего около 50 мкг кальципотриола на грамм состава.

В некоторых вариантах осуществления местный состав представляет собой пенку, мазь, лосьон или крем. В некоторых вариантах осуществления местный состав дополнительно содержит бетаметазона дипропионат. В некоторых вариантах осуществления бетаметазона дипропионат присутствует в количестве около 0,5 мг на грамм состава.

В некоторых вариантах осуществления аналог витамина D3 представляет собой такальцитол, который применяют в виде местного состава, содержащего около 4 мкг такальцитола на грамм состава. В некоторых вариантах осуществления местный состав представляет собой мазь, крем или лосьон.

В некоторых вариантах осуществления аналог витамина D3 представляет собой максакальцитол, который применяют в виде местного состава, содержащего около 6 мкг, около 12,5 мкг, около 25 мкг или около 50 мкг на грамм состава. В некоторых вариантах осуществления местный состав представляет собой мазь.

Ингибиторы JAK для применения в способах и местных составах

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, которое ингибирует JAK1, JAK2, JAK3 и/или TYK2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2, ингибитора JAK3, ингибитора TYK2, ингибитора JAK1/JAK2, пан-ингибитора JAK, ингибитора JAK1/TYK2 и ингибитора JAK1/JAK3 или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутого.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из руксолитиниба, барицитиниба, оклацитиниба, момелотиниба, СТР-543, АН057, гандотиниба, федратиниба, лестауртиниба, пакритиниба, СНЗ868, упадацитиниба, тофацитиниба, филгоцитиниба, аброцитиниба, итацитиниба, брепоцитиниба, АТИ-501, АТИ-1777, АТИ-502, делгоцитиниба, пефицитиниба, гусацитиниба, кукурбитацина I, цердулатиниба, децернотиниба, ВМС-986165 и ритлецитиниба или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 представляет собой селективный ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль. JAK1 играет центральную роль в сигнальных путях ряда цитокинов и факторов роста, которые, в случае нарушения регуляции, могут способствовать развитию болезненных состояний. Например, уровни IL-6 повышены при ревматоидном артрите, заболевании, при котором он предположительно имеет вредоносный эффект (смотрите, например, Fonesca, et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Поскольку сигнализация IL-6, по меньшей мере частично, происходит посредством JAK1, IL-6 можно косвенно регулировать посредством ингибирования JAK1 с получением потенциальной клинической пользы (смотрите, например, Guschin, et al. *Embo J* 14:1421, 1995; и Smolen, et al. *Lancet* 371:987, 2008). При других аутоиммунных заболеваниях и раках повышенные системные уровни воспалительных цитокинов, которые активируют JAK1, также могут способствовать развитию заболевания и/или связанных с ним симптомов. Следовательно, для пациентов с такими заболеваниями может быть полезно ингибирование JAK1. Селективные ингибиторы JAK1 могут быть эффективными и в то же время позволять избежать ненужных и потенциально нежелательных побочных эффектов ингибирования других JAK-киназ, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 является селективным в отношении JAK1, предпочтительно в сравнении с JAK2 (например, имеет соотношение JAK2/JAK1 $IC_{50} > 1$). В некоторых вариантах осуществления предложенные и описанные в данном документе соединения или соли являются в около 10 раз более селективными в отношении JAK1 в сравнении с JAK2. В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе соединения или соли являются в около 3 раз, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективными в отношении JAK1 в сравнении с JAK2 согласно расчетам по измеренной IC_{50} при 1 мМ АТФ (смотрите пример 1).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK2 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK2 представляет собой селективный ингибитор JAK2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK2 является в около 3 раз, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективным в отношении JAK2 в сравнении с JAK1, JAK3 и TYK2 согласно расчетам по измеренной IC_{50} при 1 мМ АТФ.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK3 представляет собой

селективный ингибитор JAK3 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK3 является в около 3 раз, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективным в отношении JAK3 в сравнении с JAK1, JAK2 и TYK2 согласно расчетам по измеренной IC_{50} при 1 мМ АТФ.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор TYK2 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TYK2 представляет собой селективный ингибитор TYK2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TYK2 является в около 3 раз, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективным в отношении TYK2 в сравнении с JAK1, JAK2 и JAK3 согласно расчетам по измеренной IC_{50} при 1 мМ АТФ.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/JAK2 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1/JAK2 или его фармацевтически приемлемая соль являются селективными в отношении JAK1 и JAK2 в сравнении с JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1/JAK2 или его фармацевтически приемлемая соль являются селективными в отношении JAK1 и JAK2 в сравнении с JAK3. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли являются в около 10 раз более селективными в отношении JAK1 и JAK2 в сравнении с JAK3. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли являются в около 3 раз, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективными в отношении JAK1 и JAK2 в сравнении с JAK3 согласно расчетам по измеренной IC_{50} при 1 мМ АТФ.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой пан-ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/TYK2 или его фармацевтически приемлемую соль.

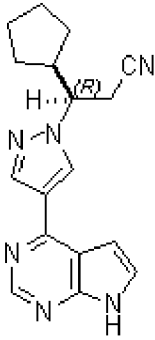
В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1/TYK2 является в около 3 раз, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективным в отношении JAK1 и TYK2 в сравнении с JAK2 и JAK3 согласно расчетам по измеренной IC_{50} при 1 мМ АТФ.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/JAK3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1/JAK3 является в около 3 раз, в около 5 раз, в около 10 раз, в около 15 раз или в около 20 раз более селективным в

отношении JAK1 и JAK3 в сравнении с JAK2 и TYK2 согласно расчетам по измеренной IC_{50} при 1 мМ АТФ.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Руксолитиниб является ингибитором JAK1/JAK2. Руксолитиниб имеет IC_{50} менее 10 нМ при 1 мМ АТФ в отношении JAK1 и JAK2. Руксолитиниб можно получать с помощью процедуры, описанной в US 7598257 (пример 67), поданном 12 декабря 2006 г., который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки.



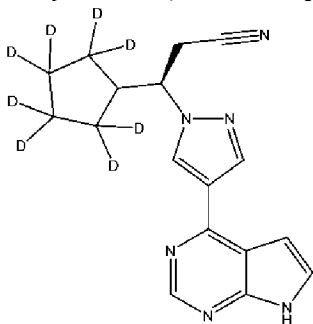
Руксолитиниб

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой 1:1 соль фосфорной кислоты руксолитиниба. Соль фосфорной кислоты можно получать, как описано в патенте США 8722693, который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки.

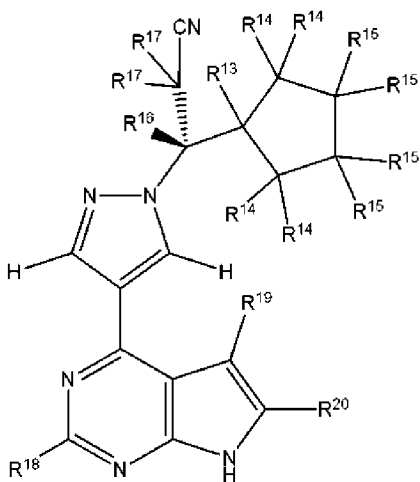
В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его соль применяют в виде местного состава. В некоторых вариантах осуществления местный состав содержит от около 0,05% до около 3,0%, от около 0,05% до около 1,5%, от около 0,05% до около 1%, от около 0,05% до около 0,5%, от около 0,1% до около 3,0%, от около 0,1% до около 2,0%, от около 0,1% до около 1,5%, от около 0,1% до около 1,0%, от около 0,1% до около 0,5%, от около 0,5% до около 2,0% %, от около 0,5% до около 1,5% или от около 0,5% до около 1,0% по массе состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления местный состав содержит от около 0,5% до около 1,5% по массе состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления местный состав содержит около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или

около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой руксолитиниб, в котором один или более атомов водорода замещены атомами дейтерия, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой любое из соединений из патента США 9249149, который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки, или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой СТР-543 (имеющий структуру, приведенную ниже) или его фармацевтически приемлемую соль.



В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение формулы IV:



IV

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^{13} выбран из H и D;

каждый R^{14} независимо выбран из H и D при условии, что каждый R^{14} , присоединенный к общему атому углерода, является одинаковым;

каждый R^{15} независимо выбран из H и D при условии, что каждый R^{15} , присоединенный к общему атому углерода, является одинаковым;

R^{16} выбран из H и D;

каждый R^{17} является одинаковым и выбран из H и D; и

каждый из R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ независимо выбран из H и D при условии, что когда R¹³ представляет собой H, каждый R¹⁴ и каждый R¹⁵ представляет собой H, R¹⁶ представляет собой H и каждый из R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ представляет собой H, то каждый R¹⁷ представляет собой D.

СТР-543 представляет собой соединение формулы IV, которое является ингибитором JAK1/JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение формулы IV, выбранное из группы нижеприведенных соединений 100-130 в таблице ниже (где каждый из R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ представляет собой H), или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение формулы IV, выбранное из группы нижеприведенных соединений 200-231 в таблице ниже (где каждый из R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ представляет собой D), или их фармацевтически приемлемую соль.

Соединение	R ¹³	Каждый R ¹⁴	Каждый R ¹⁵	R ¹⁶	Каждый R ¹⁷
100	H	H	H	D	H
101	H	H	H	H	D
102	H	H	H	D	D
103	H	H	D	H	H
104	H	H	D	D	H
105	H	H	D	H	D
106	H	H	D	D	D
107	H	D	H	H	H
108	H	D	H	D	H
109	H	D	H	H	D
110	H	D	H	D	D
111	H	D	D	H	H
112	H	D	D	D	H
113	H	D	D	H	D
114	H	D	D	D	D
115	D	H	H	H	H
116	D	H	H	D	H
117	D	H	H	H	D
118	D	H	H	D	D

119	D	H	D	H	H
120	D	H	D	D	H
121	D	H	D	H	D
122	D	H	D	D	D
123	D	D	H	H	H
124	D	D	H	D	H
125	D	D	H	H	D
126	D	D	H	D	D
127	D	D	D	H	H
128	D	D	D	D	H
129	D	D	D	H	D
130	D	D	D	D	D
200	H	H	H	D	H
201	H	H	H	H	D
202	H	H	H	D	D
203	H	H	D	H	H
204	H	H	D	D	H
205	H	H	D	H	D
206	H	H	D	D	D
207	H	D	H	H	H
208	H	D	H	D	H
209	H	D	H	H	D
210	H	D	H	D	D
211	H	D	D	H	H
212	H	D	D	D	H
213	H	D	D	H	D
214	H	D	D	D	D
215	D	H	H	H	H
216	D	H	H	D	H
217	D	H	H	H	D
218	D	H	H	D	D
219	D	H	D	H	H

220	D	H	D	D	H
221	D	H	D	H	D
222	D	H	D	D	D
223	D	D	H	H	H
224	D	D	H	D	H
225	D	D	H	H	D
226	D	D	H	D	D
227	D	D	D	H	H
228	D	D	D	D	H
229	D	D	D	H	D
230	D	D	D	D	D
231	H	H	H	H	H

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой барицитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Барицитиниб является ингибитором JAK1/JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой барицитиниб, в котором один или более атомов водорода замещены атомами дейтерия, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой любое из соединений из патента США 9540367 (который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки) или их фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой оклацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Оклацитиниб является ингибитором JAK1/JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой момелотиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Момелотиниб является ингибитором JAK1/JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой АН057 или его фармацевтически приемлемую соль. АН057 является ингибитором JAK1/JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой гандотиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Гандотиниб является ингибитором JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой федратиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Федратиниб является ингибитором JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой лестауртиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Лестауртиниб является ингибитором JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой пакритиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Пакритиниб является ингибитором JAK2, который также ингибирует fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой CHZ868 или его фармацевтически приемлемую соль. CHZ868 является ингибитором JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой упадацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Упадацитиниб является ингибитором JAK1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой филгоцитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Филгоцитиниб является ингибитором JAK1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аброцитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Аброцитиниб является ингибитором JAK1.

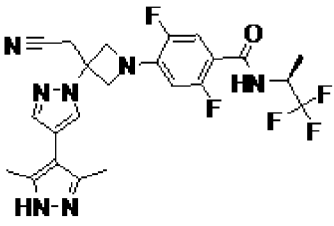
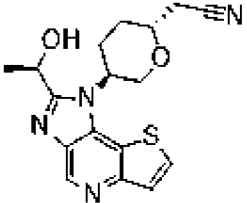
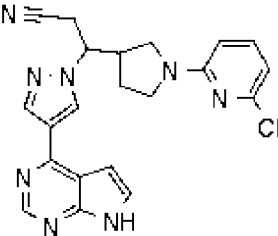
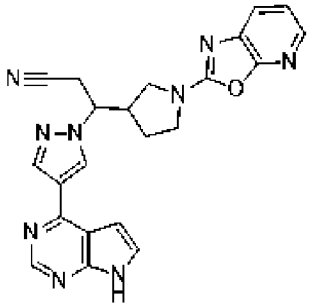
В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой итацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Итацитиниб является ингибитором JAK1.

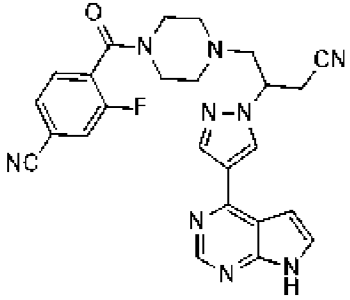
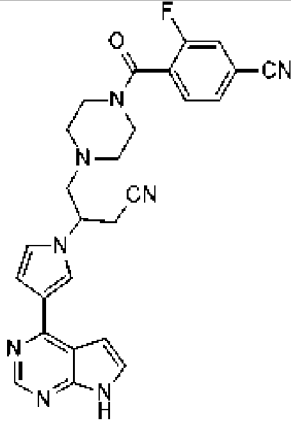
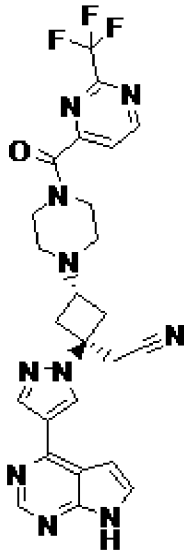
В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1, который представляет собой соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль. Соединения из таблицы 1 являются селективными ингибиторами JAK1 (например, селективными в сравнении с JAK2, JAK3 и TYK2). Значения IC_{50} , полученные способом из примера 1 при 1 мМ АТФ, приведены в таблице 1.

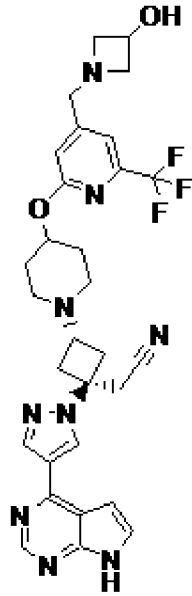
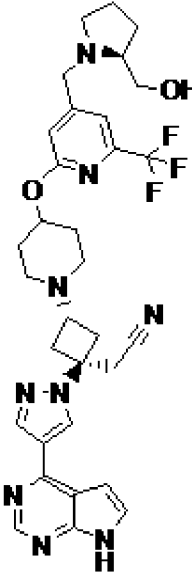
Таблица 1.

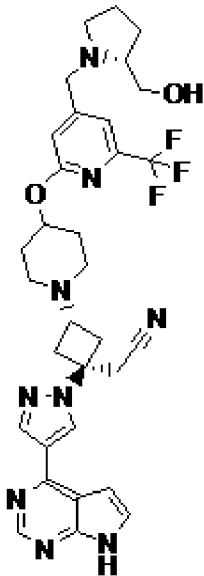
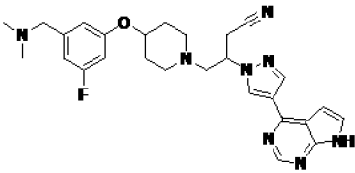
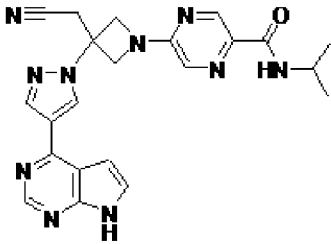
№ соед.	Название	преп.	Структура	JAK1 IC_{50} (нМ)	JAK2 / JAK1

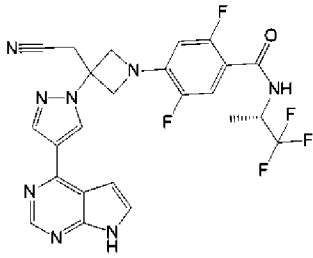
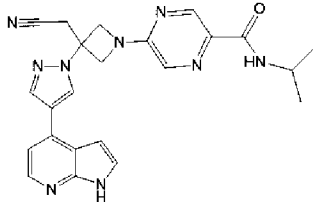
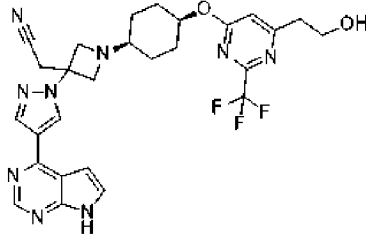
1	Итацитини б; US 2011/ 0224190 (пример 1)	{1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	> 10
2	US 2011/ 0224190 (пример 154)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-флюоро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид		+	> 10
3	US 2011/ 0224190 (пример 85)	[3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил)пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил]ацетонитрил		+	> 10

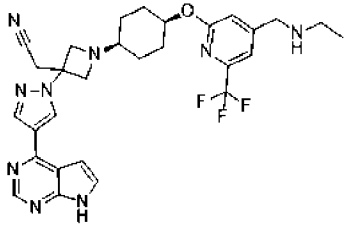
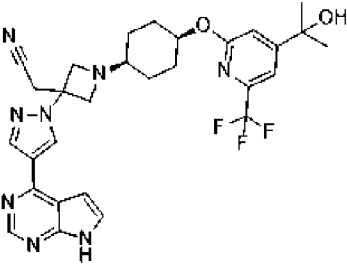
4	US 2014/03430 30 (пример 7)	4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+++	> 10
5	US 2014/01211 98 (пример 20)	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил		++	> 10
6	US 2010/ 0298334 (пример 2) ^a	3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	> 10
7	US 2010/ 0298334 (пример 13с)	3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил		+	> 10

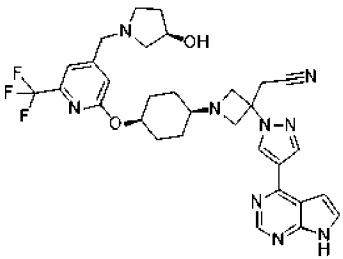
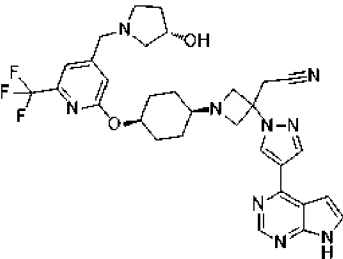
8	US 2011/ 0059951 (пример 12)	4-[(4-{3-циано-2-[4-(7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]пропил}пиперази н-1-ил)карбонил]-3- фторбензонитрил		+	> 10
9	US 2011/ 0059951 (пример 13)	4-[(4-{3-циано-2-[3-(7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-путол-1- ил]пропил}пиперази н-1-ил)карбонил]-3- фторбензонитрил		+	> 10
10	US 2012/ 0149681 (пример 7b)	[транс-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1-ил]-3- (4-{[2-(трифторметил)пири мидин-4- ил]карбонил}пипера зин-1- ил)циклобутил]ацето нитрил		+	> 10

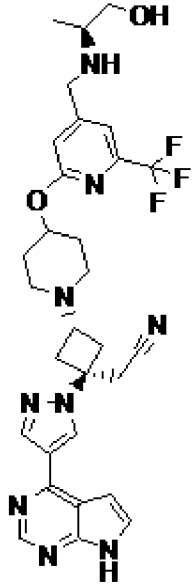
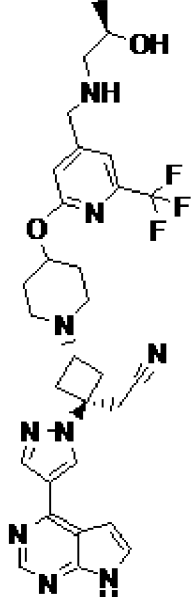
11	US 2012/ 0149681 (пример 157)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-[(3- гидроксиазетидин-1- ил)метил]-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил} ацет онитрил		+	> 10
12	US 2012/ 0149681 (пример 161)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4- {[(2S)-2- (гидроксиметил)пирр олидин-1-ил]метил}- 6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил} ацет онитрил		+	> 10

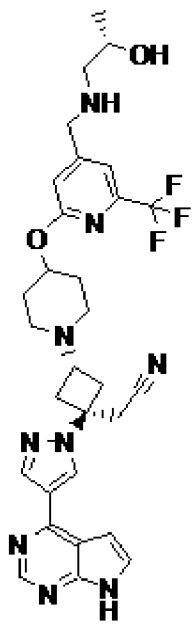
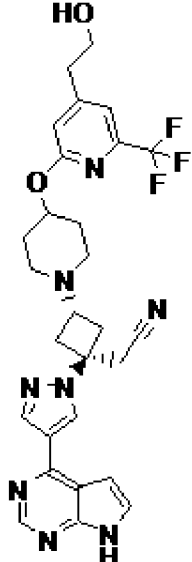
13	US 2012/ 0149681 (пример 162)	<i>{транс-3-(4-{[4- {(2R)-2- (гидроксиметил)пирр олидин-1-ил]метил}- 6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]циклобутил} ацет онитрил</i>		+	> 10
14	US 2012/ 0149682 (пример 20) ^b	4-(4-{3- [(диметиламино)мет ил]-5- фторфенокси} пипер идин-1-ил)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]бутаннитрил		+	> 10
15	US 2013/ 0018034 (пример 18)	5-{3-(цианометил)-3- [4-(7H-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]азетидин-1-ил}- N- изопропилпиразин-2- карбоксамид		+	> 10

16	US 2013/0018034 (пример 28)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид		+	> 10
17	US 2013/0018034 (пример 34)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид		+	> 10
18	US 2013/0045963 (пример 45)	{1-(цис-4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил		+	> 10

19	US 2013/0045963 (пример 65)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4- [(этиламино)метил]- 6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	> 10
20	US 2013/0045963 (пример 69)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-(1- гидрокси-1- метилэтил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил}ацетонитрил		+	> 10

21	US 2013/ 0045963 (пример 95)	<p>{1-(<i>цис</i>-4-{[4-{[(3R)- 3- гидроксипирролидин -1-ил]метил}-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил} ацетонитрил</p>		+	> 10
22	US 2013/ 0045963 (пример 95)	<p>{1-(<i>цис</i>-4-{[4-{[(3S)- 3- гидроксипирролидин -1-ил]метил}-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} циклогексил)-3-[4-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1H-пиразол-1- ил]азетидин-3- ил} ацетонитрил</p>		+	> 10

23	US 2014/ 0005166 (пример 1)	<p>{<i>транс</i>-3-(4-{[4- ({(1<i>S</i>)-2-гидрокси-1- метилэтил]амино}ме тил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7<i>H</i>- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1<i>H</i>-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил</p>		+	> 10
24	US 2014/ 0005166 (пример 14)	<p>{<i>транс</i>-3-(4-{[4- ({(2<i>R</i>)-2- гидроксипропил]ами но}метил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7<i>H</i>- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1<i>H</i>-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил</p>		+	> 10

25	US 2014/ 0005166 (пример 15)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-(<i>(2S)</i> -2- гидроксипропил]ами но}метил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил		+	> 10
26	US 2014/ 0005166 (пример 20)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-(2- гидроксиэтил)-6- (трифторметил)пири дин-2- ил]окси} пиперидин- 1-ил)-1-[4-(7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацет онитрил		+	> 10

+ означает < 10 нМ (смотрите пример 1 в отношении условий анализа)

++ означает ≤ 100 нМ (смотрите пример 1 в отношении условий анализа)

+++ означает ≤ 300 нМ (смотрите пример 1 в отношении условий анализа)

^aДанные для энантиомера 1

^bДанные для энантиомера 2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1, который представляет собой соль адипиновой кислоты {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-

[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила. Синтез и получение {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила и его соли адипиновой кислоты можно найти, например, в публикации патента США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., публикации патента США № 2013/0060026, поданной 6 сентября 2012 г., и публикации патента США № 2014/0256941, поданной 5 марта 2014 г., которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1, который представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1, который представляет собой соль фосфорной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соль хлористоводородной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соль бромистоводородной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соль серной кислоты 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида. Синтез и получение 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида и его соли фосфорной кислоты можно найти, например, в публикации патента США № US 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрила моногидрат или его фармацевтически приемлемую соль. Синтез ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрила и характеристики его безводной и моногидратной форм описаны в публикации патента США № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., и публикации

патента США № 2015/0344497, поданной 29 апреля 2015 г., которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединения из таблицы 1 получают с помощью процедур синтеза, описанных в публикации патента США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., публикации патента США № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., публикации патента США № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., публикации патента США № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., публикации патента США № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., публикации патента США № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., публикации патента США № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., публикации патента США 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 г., публикации патента США № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и публикации патента США № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, из публикации патента США № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., публикации патента США № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., публикации патента США № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., публикации патента США № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., публикации патента США № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., публикации патента США № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., публикации патента США № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., публикации патента США 2013/0018034, поданной 19 июня 2012 г., публикации патента США № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и публикации патента США № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой брепоцитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Брепоцитиниб является ингибитором JAK1/JAK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой АТI-501 или его фармацевтически приемлемую соль. АТI-501 (Aclaris) является ингибитором JAK1/JAK3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой АТI-1777 или его фармацевтически приемлемую соль. АТI-1777 (Aclaris) является ингибитором JAK1/JAK3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой АТI-502 или его фармацевтически приемлемую соль. АТI-502 (Aclaris) является ингибитором JAK1/JAK3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой тофацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Тофацитиниб ингибирует JAK1 и JAK3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически

приемлемая соль представляют собой делгоцитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Делгоцитиниб является пан-ингибитором JAK.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой пефицитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Пефицитиниб является пан-ингибитором JAK.

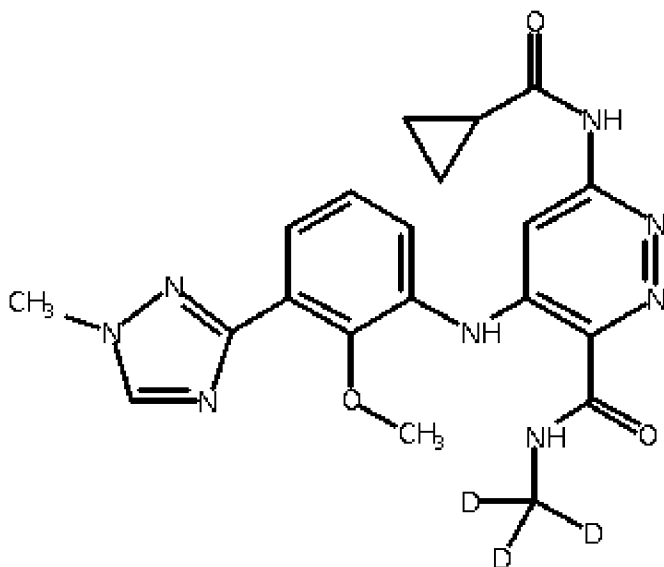
В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой гусацитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Гусацитиниб является пан-ингибитором JAK, который также ингибирует SYK.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кукурбитацин I или его фармацевтически приемлемую соль. Кукурбитацин I является пан-ингибитором JAK, который также ингибирует STAT3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой цердулатиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Цердулатиниб является пан-ингибитором JAK, который также ингибирует селезеночную тирозинкиназу (SYK).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой децернотиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Децернотиниб является ингибитором JAK3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой BMS-986165, имеющий структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль. BMS-986165 является ингибитором TYK2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ритлецитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. Ритлецитиниб (Pfizer) является ингибитором JAK3, который также ингибирует TEC.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы, описанные в данном

документе, в которых ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из руксолитиниба, оклацитиниба, барицитиниба, момелотиниба и СТР-543 или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из руксолитиниба, оклацитиниба, барицитиниба, момелотиниба, СТР-543, гандотиниба, федратиниба, лестауртиниба, пакритиниба, упадацитиниба, тофацитиниба, филгоцитиниба, аброцитиниба, итацитиниба, брепоцитиниба, АТИ-501, АТИ-1777, АТИ-502, делгоцитиниба, пефицитиниба, гусацитиниба, кукурбитацина I и цердулатиниба или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из руксолитиниба, оклацитиниба, барицитиниба, момелотиниба, СТР-543, гандотиниба, федратиниба, лестауртиниба, пакритиниба, упадацитиниба, тофацитиниба, филгоцитиниба, аброцитиниба, итацитиниба, брепоцитиниба, делгоцитиниба, пефицитиниба, гусацитиниба, кукурбитацина I и цердулатиниба или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль могут представлять собой изотопно-меченное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. «Изотопно» или «радиоактивно меченное» соединение представляет собой соединение, в котором один или более атомов замещены или заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или атомного числа, обычно встречающихся в природе (т. е. природных). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, ^2H (также обозначаемый как D для дейтерия), ^3H (также обозначаемый как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению могут быть замещены атомами дейтерия, например, когда $-\text{CD}_3$ заменен на $-\text{CH}_3$).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение, в котором один или более атомов водорода соединения замещены атомами дейтерия, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы, описанные в данном документе, в которых ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с любым из ингибиторов JAK или их фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы, описанные в данном документе, в которых (а) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль применяют в терапевтически эффективном количестве.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде местного состава. В некоторых вариантах

осуществления местный состав содержит от около 0,1% до около 3,0%, от около 0,1% до около 2,0%, от около 0,1% до около 1,5%, от около 0,1% до около 1,0%, от около 0,1% до около 0,5%, от около 0,5% до около 2,0% %, от около 0,5% до около 1,5% или от около 0,5% до около 1,0% по массе состава в расчете на свободное основание ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления местный состав содержит от около 0,5% до около 1,5% по массе состава в расчете на свободное основание ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления местный состав содержит около 0,05%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли.

Кремовые составы руксолитиниба

В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде кремового состава, содержащего руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде кремового состава, содержащего фосфат руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль имеют форму кремового состава. В некоторых вариантах осуществления кремовый состав представляет собой эмульсию типа «масло в воде». В некоторых вариантах осуществления кремовый состав описан в патенте США 10758543, который в полном объеме включен посредством ссылки. В частности, примеры 3-6 патента США 10758543 (и, в частности, таблицы 3-5 и сопровождающий их текст) включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления крем содержит от около 0,1% до около 3,0%, от около 0,1% до около 3,0%, от около 0,1% до около 1,5%, от около 0,1% до около 1,0%, от около 0,1% до около 0,5%, от около 0,5% до около 2,0% %, от около 0,5% до около 1,5%, от около 0,5% до около 1,4%, от около 0,5% до около 1,3%, от около 0,5% до около 1,2%, от около 0,5% до около 1,1%, от около 0,6% до около 2,0% %, от около 0,6% до около 1,5%, от около 0,6% до около 1,4%, от около 0,6% до около 1,3%, от около 0,6% до около 1,2%, от около 0,6% до около 1,1%, от около 0,7% до около 2,0% %, от около 0,7% до около 1,5%, от около 0,7% до около 1,4%, от около 0,7% до около 1,3%, от около 0,7% до около 1,2%, от около 0,7% до около 1,1%, от около 0,8% до около 2,0% %, от около 0,8% до около 1,5%, от около 0,8% до около 1,4%, от около 0,8% до около 1,3%, от около 0,8% до около 1,2%, от около 0,8% до около 1,1%, от около 0,9% до около 2,0% %, от около 0,9% до около 1,5%, от около 0,9% до около 1,4%, от около 0,9% до около 1,3%, от

около 0,9% до около 1,2%, от около 0,9% до около 1,1%, от около 1,0% до около 2,0% %, от около 1,0% до около 1,5%, от около 1,0% до около 1,4%, от около 1,0% до около 1,3%, от около 1,0% до около 1,2%, от около 1,0% до около 1,1% или от около 0,5% до около 1,0% по массе эмульсии в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эмульсия типа «масло в воде» содержит от около 0,5% до около 1,5% по массе эмульсии в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эмульсия типа «масло в воде» содержит около 0,05%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95% или около 2,0% по массе эмульсии в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления кремовой состав имеет рН от около 6,5 до около 7,0.

В некоторых вариантах осуществления кремовой состав имеет рН от около 2,8 до около 3,9.

В некоторых вариантах осуществления кремовой состав имеет рН от около 2,8 до около 3,6.

В некоторых вариантах осуществления кремовой состав содержит эмульсию типа «масло в воде», содержащую руксолитиниб.

В некоторых вариантах осуществления кремовой состав содержит эмульсию типа «масло в воде», содержащую фосфат руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления кремовой состав представляет собой эмульсию типа «масло в воде», описанную в US 2015/0250790, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В частности, примеры 3-6 US 2015/0250790 (и, в частности, таблицы 3-5 и сопровождающий их текст) включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 24% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от около 15% до около 24% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от около 18% до около 24% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает одно или

более веществ, независимо выбранных из вазелина, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и силиконовых масел.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, летучего минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает компонент окклюзионного средства.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства присутствует в количестве от около 2% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства присутствует в количестве от около 5% до около 10% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства включает одно или более веществ, выбранных из жирных кислот (например, ланолиновая кислота), жирных спиртов (например, ланолиновый спирт), углеводородных масел и восков (например, вазелин), многоатомных спиртов (например, пропиленгликоль), силиконов (например, диметикон), стеринов (например, холестерин), растительного или животного жира (например, какао масло), растительного воска (например, карнаубский воск) и восковых эфиров (например, пчелиный воск).

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства включает одно или более веществ, выбранных из жирных спиртов ланолиновой кислоты, ланолинового спирта, вазелина, пропиленгликоля, диметикона, холестерина, какао масла, карнаубского воска и пчелиного воска.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства включает вазелин.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства включает белый вазелин.

В некоторых вариантах осуществления белый вазелин присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления белый вазелин присутствует в количестве около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает компонент повышающего жесткость средства.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства присутствует в количестве от около 2% до около 8% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства присутствует в количестве от около 3% до около 6% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства присутствует в количестве от около 4% до около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из C_{12-20} жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из C_{16-18} жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта.

В некоторых вариантах осуществления цетиловый спирт присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления цетиловый спирт присутствует в количестве около 3% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления стеариловый спирт присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления стеариловый спирт присутствует в количестве около 1,75% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта, стеарилового спирта, олеилового спирта и цетостерилового спирта.

В некоторых вариантах осуществления цетостериловый спирт присутствует в количестве от около 0,1% до около 30% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления цетостериловый спирт присутствует в количестве от около 1% до около 20% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает смягчающий компонент.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент присутствует в количестве от около 5% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент присутствует в количестве от около 7% до около 13% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из летучего минерального масла и среднецепочечных триглицеридов.

В некоторых вариантах осуществления летучее минеральное масло присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления летучее минеральное масло присутствует в количестве около 4% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент включает одно или

более веществ, независимо выбранных из летучего минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона.

В некоторых вариантах осуществления диметикон присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления диметикон присутствует в количестве около 1% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления среднецепочечные триглицериды присутствуют в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления среднецепочечные триглицериды присутствуют в количестве около 7,0% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от около 35% до около 65% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от около 40% до около 60% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от около 45% до около 55% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 1% до около 9% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 2% до около 6% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 3% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 4% до около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит эмульгирующий компонент и компонент повышающего жесткость средства, при этом объединенное количество эмульгирующего компонента и компонента повышающего жесткость средства составляет по меньшей мере около 8% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерина и жирной кислоты и сложных эфиров сорбитана и жирной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20.

В некоторых вариантах осуществления глицерилстеарат присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления глицерилстеарат присутствует в количестве около 3% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления полисорбат 20 присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления полисорбат 20 присутствует в количестве

около 1,25% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент включает неионное поверхностно-активное вещество.

В некоторых вариантах осуществления неионное поверхностно-активное вещество представляет собой цетомакрогол 1000 или полоксамер 407.

В некоторых вариантах осуществления цетомакрогол 1000 присутствует в количестве от около 0,01% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления цетомакрогол 1000 присутствует в количестве от около 0,1% до около 10% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой полоксамер 407.

В некоторых вариантах осуществления полоксамер 407 присутствует в количестве от около 0,01% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент дополнительно включает глицерилстеарат и стеарат ПЭГ-100, такой как арлацель™ 165

В некоторых вариантах осуществления глицерилстеарат и стеарат ПЭГ-100 присутствуют в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит компонент стабилизирующего средства.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства присутствует в количестве от около 0,05% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства присутствует в количестве от около 0,1% до около 2% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства присутствует в количестве от около 0,3% до около 0,5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства включает ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления ксантановая камедь присутствует в количестве от около 0,001% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления ксантановая камедь присутствует в количестве от около 0,2% до около 0,6% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления ксантановая камедь присутствует в количестве около 0,4% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит компонент растворителя.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя присутствует в количестве от около 10% до около 35% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя присутствует в

количестве от около 15% до около 30% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя присутствует в количестве от около 20% до около 25% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из ПЭГ200, ПЭГ300, ПЭГ400, пропиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает ПЭГ300 и пропиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления ПЭГ300 присутствует в количестве около 7% масс./масс. по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой комбинацию ПЭГ400 и пропиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления ПЭГ400 присутствует в количестве около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в количестве около 6,5% по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, такой как Транскутол® Р. В некоторых вариантах осуществления моноэтиловый эфир диэтиленгликоля присутствует в количестве от около 0,1% до около 30% масс./масс. по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления моноэтиловый эфир диэтиленгликоля присутствует в количестве от около 0,1% до около 20% масс./масс. по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:
от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;
от около 10% до около 40% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 1% до около 9% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 10% до около 35% компонента растворителя по массе эмульсии; и
от около 0,05% до около 5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:
от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;
от около 10% до около 40% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 1% до около 9% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 10% до около 35% компонента растворителя по массе эмульсии;
от около 0,05% до около 5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:
от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;
от около 10% до около 24% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 1% до около 9% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 10% до около 35% компонента растворителя по массе эмульсии; и
от около 0,05% до около 5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:
от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;
от около 10% до около 24% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 1% до около 9% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 10% до около 35% компонента растворителя по массе эмульсии;
от около 0,05% до около 5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:
от около 40% до около 60% воды по массе эмульсии;
от около 15% до около 30% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 15% до около 30% компонента растворителя по массе эмульсии; и
от около 0,1% до около 2% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:
от около 40% до около 60% воды по массе эмульсии;
от около 15% до около 30% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 15% до около 30% компонента растворителя по массе эмульсии;
от около 0,1% до около 2% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:
от около 40% до около 60% воды по массе эмульсии;
от около 15% до около 30% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 15% до около 24% компонента растворителя по массе эмульсии; и
от около 0,1% до около 2% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 40% до около 60% воды по массе эмульсии;
от около 15% до около 30% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 15% до около 24% компонента растворителя по массе эмульсии;
от около 0,1% до около 2% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;
от около 15% до около 24% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 3% до около 5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии; от около 20% до около 25% компонента растворителя по массе эмульсии; и
от около 0,3% до около 0,5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;
от около 15% до около 24% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 3% до около 5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 20% до около 25% компонента растворителя по массе эмульсии;
от около 0,3% до около 0,5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;
от около 15% до около 24% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 4% до около 7% эмульгирующего компонента по массе эмульсии; от около 20% до около 25% компонента растворителя по массе эмульсии; и
от около 0,3% до около 0,5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;
от около 15% до около 24% масляного компонента по массе эмульсии;
от около 4% до около 7% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
от около 20% до около 25% компонента растворителя по массе эмульсии;
от около 0,3% до около 0,5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления:

масляный компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из вазелина, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и диметиконов;

эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерина и жирной кислоты и сложных эфиров сорбитана и жирной кислоты;

компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей; и

компонент стабилизирующего средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах осуществления:

масляный компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, летучего минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона;

эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля; и

компонент стабилизирующего средства включает ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:

от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;

от около 2% до около 15% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 2% до около 8% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

от около 5% до около 15% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 1% до около 9% эмульгирующего компонента по массе эмульсии; и

от около 0,05% до около 5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии;

от около 10% до около 35% компонента растворителя по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;

от около 2% до около 15% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 2% до около 8% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

от около 5% до около 15% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 1% до около 9% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,05% до около 5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии;

от около 10% до около 35% компонента растворителя по массе эмульсии; и

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе

эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:

от около 40% до около 60% воды по массе эмульсии;

от около 5% до около 10% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 2% до около 8% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

от около 7% до около 12% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,1% до около 2% стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

от около 15% до около 30% компонента растворителя по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 40% до около 60% воды по массе эмульсии;

от около 5% до около 10% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 2% до около 8% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

от около 7% до около 12% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,1% до около 2% стабилизирующего средства по массе эмульсии;

от около 15% до около 30% компонента растворителя по массе эмульсии; и

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

от около 5% до около 10% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 3% до около 6% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

от около 7% до около 13% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 3% до около 5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,3% до около 0,5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

от около 20% до около 25% компонента растворителя по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

от около 5% до около 10% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 3% до около 6% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

от около 7% до около 13% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 3% до около 5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,3% до около 0,5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии;

от около 20% до около 25% компонента растворителя по массе эмульсии; и
от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

от около 5% до около 10% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 4% до около 7% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

от около 7% до около 13% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 4% до около 7% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,3% до около 0,5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

от около 20% до около 25% компонента растворителя по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

от около 5% до около 10% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 4% до около 7% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

от около 7% до около 13% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 4% до около 7% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 0,3% до около 0,5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии;

от около 20% до около 25% компонента растворителя по массе эмульсии; и

от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

около 7% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 4,5% до около 5% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

около 10% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 4% до около 4,5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

около 0,4% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии; и

около 22% компонента растворителя по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит:

от около 45% до около 55% воды по массе эмульсии;

около 7% компонента окклюзионного средства по массе эмульсии;

от около 4,5% до около 5% компонента повышающего жесткость средства по массе эмульсии;

около 10% смягчающего компонента по массе эмульсии;

от около 4% до около 4,5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;
около 0,4% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии;
около 22% компонента растворителя по массе эмульсии; и
от 0,5% до 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в виде фосфата руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 1,5% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 1,5% фосфата руксолитиниба по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 1,1% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 1,1% фосфата руксолитиниба по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 0,75% руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит 0,75% фосфата руксолитиниба по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления объединенное количество компонента повышающего жесткость средства и эмульгирующего компонента составляет по меньшей мере 8% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления:

компонент окклюзионного средства включает вазелин;

компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из одного или более жирных спиртов;

смягчающий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов;

эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерина и жирной кислоты и сложных эфиров сорбитана и жирной кислоты;

компонент стабилизирующего средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов; и

компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах осуществления:

компонент окклюзионного средства включает белый вазелин;

компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта;

смягчающий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных

из летучего минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона;

эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

компонент стабилизирующего средства включает ксантановую камедь; и

компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит противомикробный консервирующий компонент.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент присутствует в количестве от около 0,05% до около 3% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 1% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкилпарабенов и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из метилпарабена, пропилпарабена и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент включает метилпарабен и пропилпарабен.

В некоторых вариантах осуществления метилпарабен присутствует в количестве от около 0,001% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления метилпарабен присутствует в количестве около 0,1% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления пропилпарабен присутствует в количестве от около 0,001% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления пропилпарабен присутствует в количестве около 0,05% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления феноксиэтанол присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления феноксиэтанол присутствует в количестве около 0,5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления феноксиэтанол присутствует в количестве от около 0,1% до около 10% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления рН крема доводят до около 4,0, около 5,5 или около 7,0.

В некоторых вариантах осуществления рН крема доводят до около 4,0, около 5,5, около 6,5 или около 7,0.

В некоторых вариантах осуществления рН крема доводят до диапазона от около 6,5 до около 7,0.

В некоторых вариантах осуществления рН крема доводят с помощью троламина и/или фосфорной кислоты. В некоторых вариантах осуществления рН крема доводят с помощью троламина. В некоторых вариантах осуществления рН крема доводят с помощью фосфорной кислоты. В некоторых вариантах осуществления рН крема доводят с помощью троламина и фосфорной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит антиоксидант.

В некоторых вариантах осуществления антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксианизол (БГА) или токоферол или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит компонент хелатирующего средства.

В некоторых вариантах осуществления компонент хелатирующего средства включает динатрия эдетат.

В некоторых вариантах осуществления динатрия эдетат присутствует в количестве от около 0,001% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления динатрия эдетат присутствует в количестве от около 0,001% до около 1% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит стабилизатор кальципотриола.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор кальципотриола представляет собой аскорбилпальмитат, аскорбиновую кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит увлажнитель.

В некоторых вариантах осуществления увлажнитель представляет собой глицерин.

В некоторых вариантах осуществления увлажнитель присутствует в количестве от около 0,01% до около 20% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления увлажнитель присутствует в количестве от около 0,1% до около 20% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 и присутствует в количестве от около 0,01% до около 15% по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 и присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

Руксолитиниб можно получать, как описано в патенте США 7598257 и публикации патента США № 2009/0181959, которые в полном объеме включены в данный документ

посредством ссылки. 1:1 фосфатную соль руксолитиниба можно получать, как описано в публикации патента США № 2008/0312259, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

Как будет понятно, некоторые компоненты крема (эмульсии), описанные в данном документе, могут иметь несколько функций. Например, заданное вещество может действовать как компонент эмульгирующего средства и стабилизирующего средства. В некоторых из таких случаев функцию заданного компонента можно считать одинарной, хотя его свойства могут допускать множественную функциональность. В некоторых вариантах осуществления каждый компонент состава содержит разное вещество или смесь веществ.

Фармацевтические составы (комбинации с фиксированной дозой)

Фармацевтические составы, предложенные и описанные в данном документе, можно использовать в способах, описанных в настоящем изобретении.

Концентрации ингибиторов JAK, витамина D3 или аналогов витамина D3 или фармацевтически приемлемых солей любых из вышеупомянутых компонентов, описанные выше, также можно использовать в комбинациях с фиксированной дозой, описанных следующим образом. В контексте данного документа выражения «фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания» и «местный состав» используются взаимозаменяемо.

В настоящем изобретении дополнительно предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) производное витамина D или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (a) руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и (b) производное витамина D или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении дополнительно предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (a) фосфат руксолитиниба или его фармацевтически приемлемую соль и (b) производное витамина D или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении дополнительно предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (a) руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в количестве около 0,05%, около

0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) фосфат руксолитиниба или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль. В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) от около 0,75% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 0,75% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 1,1% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) от около 0,75% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) от около 1 мкг/мл до около 50 мкг/мл витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 0,75% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. витамина D₃, аналога витамина D₃ или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) от около 0,75% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. витамина D₃, аналога витамина D₃ или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 0,75% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. витамина D₃, аналога витамина D₃ или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. витамина D₃, аналога витамина D₃ или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 1,1% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. витамина D₃, аналога витамина D₃ или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

Составы, описанные в предыдущих параграфах, в которых витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из кальцидиола, кальцитриол, кальципотриола, альфакальцидиола, такальцитолола, максакальцитолола, фалекальцитриола, эльдекальцитолола, инекальцитолола, сеокальцитолола, лексакальцитолола, 20-эпи-1 α ,25(OH)₂D₃, CD578 (17-метил-19-нор-21-нор-23-ин-26,27-F6-1 α ,25(OH)₂D₃), TX527 (19-нор-14,20-бисэпи-23-ин-1 α ,25(OH)₂D₃), 2MD (2-метилен-19-нор-

(20S)-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$), PRI-2205 ((5E,7E)-22-ен-26,27-дегидро-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$), ILX23-7553 (16-ен-23-ин-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$) и MART-10(19-нор-2 α -(3-гидроксипропил)-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$). В некоторых вариантах осуществления аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальцитриол. В некоторых вариантах осуществления аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой такальцитол. В некоторых вариантах осуществления аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой максакальцитол.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) от около 0,75% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. кальцитриола. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 0,75% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. кальцитриола. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. кальцитриола. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) около 1,1% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. кальцитриола. В некоторых вариантах осуществления руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе фармацевтические составы представляют собой кремы. В некоторых вариантах осуществления описанные выше кремовые составы руксолитиниба также можно применять в комбинированных составах с фиксированной дозой, описанных следующим образом.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе фармацевтические составы представляют собой лосьоны.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе фармацевтические составы дополнительно содержат воду. В некоторых вариантах осуществления вода составляет от около 5% до около 90% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления вода составляет от около 10% до около 80% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления вода составляет от около 10% до около 70% по массе фармацевтического состава. В некоторых

фармацевтического состава.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент составляет от около 5% до около 90% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент составляет от около 5% до около 80% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент составляет от около 5% до около 70% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент составляет от около 5% до около 60% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент составляет от около 5% до около 50% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент составляет от около 5% до около 40% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент составляет от около 5% до около 30% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент составляет от около 5% до около 20% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент составляет от около 5% до около 90%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50% или от около 5% до около 40% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает жирный спирт, ореховое масло и/или минеральное масло. В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает один из масляных компонентов, описанных в данном документе, включая смягчительные, повышающие жесткость и другие масляные компоненты.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий или стабилизирующий компонент составляет от около 1% до около 30% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий или стабилизирующий компонент составляет от около 5% до около 25% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий или стабилизирующий компонент составляет от около 1% до около 30% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий или стабилизирующий компонент составляет от около 1% до около 30% или от около 5% до около 25% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент включает неионное поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий или стабилизирующий компонент включает полисорбат, поллоксамер, жирный спирт, эфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля, сложные эфиры жирной кислоты и глицерина и/или сложный эфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий или стабилизирующий компонент включает один из эмульгатора, стабилизатора или поверхностно-активных веществ, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий или стабилизирующий компонент включает неионное поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления неионное поверхностно-активное вещество представляет собой

цетомакрогол 1000 или полоксамер 407.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит компонент растворителя для растворения руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя составляет от около 1% до около 40% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя составляет от около 2% до около 30% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя составляет от около 5% до около 30% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя составляет от около 5% до около 25% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя составляет от около 5% до около 20% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя составляет от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя составляет от около 5% до около 20%, от около 2% до около 30%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20% или от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, такой как Транскутол® Р. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает один из компонентов растворителя, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в количестве около 6,5% по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, такой как Транскутол® Р. В некоторых вариантах осуществления моноэтиловый эфир диэтиленгликоля присутствует в количестве от около 0,1% до около 30% масс./масс. по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления моноэтиловый эфир диэтиленгликоля присутствует в количестве от около 0,1% до около 20% масс./масс. по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы дополнительно содержат антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксианизол (БГА) или токоферол или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант составляет от около 0,01% до около 10%, от около 0,01% до около 5%, от около 0,01% до около 2%, от около 0,01% до около 1% или от около 0,1% до около 10% по массе фармацевтического состава.

В некоторых вариантах осуществления pH доводят до от около 6,0 до около 7,0, от около 6,5 до около 7,0. В некоторых вариантах осуществления pH доводят с помощью троламина.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в

количестве от около 15% до около 30% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент присутствует в количестве от около 20% до около 28% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из вазелина, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и силиконовых масел.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, летучего минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает компонент окклюзионного средства.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства присутствует в количестве от около 2% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства присутствует в количестве от около 5% до около 10% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства включает одно или более веществ, выбранных из жирных кислот (например, ланолиновая кислота), жирных спиртов (например, ланолиновый спирт), углеводородных масел и восков (например, вазелин), многоатомных спиртов (например, пропиленгликоль), силиконов (например, диметикон), стеринов (например, холестерин), растительного или животного жира (например, какао масло), растительного воска (например, карнаубский воск) и восковых эфиров (например, пчелиный воск).

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства включает одно или более веществ, выбранных из жирных спиртов ланолиновой кислоты, ланолинового спирта, вазелина, пропиленгликоля, диметикона, холестерина, какао масла, карнаубского воска и пчелиного воска.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства включает вазелин.

В некоторых вариантах осуществления компонент окклюзионного средства включает белый вазелин.

В некоторых вариантах осуществления белый вазелин присутствует в количестве около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает компонент повышающего жесткость средства.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства присутствует в количестве от около 2% до около 8% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства присутствует в количестве от около 3% до около 6% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из C12-20 жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из C16-18 жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта.

В некоторых вариантах осуществления цетиловый спирт присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления цетиловый спирт присутствует в количестве около 3% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления стеариловый спирт присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления стеариловый спирт присутствует в количестве около 1,75% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент включает смягчающий компонент.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 20% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент присутствует в количестве от около 5% до около 20% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент присутствует в количестве от около 10% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел, триглицеридов и силиконовых масел.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из летучего минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона.

В некоторых вариантах осуществления летучее минеральное масло присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления летучее минеральное масло присутствует в количестве около 4% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления диметикон присутствует в количестве около

1% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления среднепочечные триглицериды присутствуют в количестве около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления среднепочечные триглицериды присутствуют в количестве около 10% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел, триглицеридов, силиконовых масел и ореховых масел.

В некоторых вариантах осуществления ореховое масло представляет собой миндальное масло. В некоторых вариантах осуществления миндальное масло представляет собой сладкое миндальное масло. В некоторых вариантах осуществления сладкое миндальное масло присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления сладкое миндальное масло присутствует в количестве от около 0,1% до около 10% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от около 20% до около 80% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от около 35% до около 65% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от около 45% до около 65% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 0,5% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 1% до около 10% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 2% до около 6% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 3% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит эмульгирующий компонент и компонент повышающего жесткость средства, при этом объединенное количество эмульгирующего компонента и компонента повышающего жесткость средства составляет по меньшей мере около 8% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент включает один или более неионных эмульгаторов.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерина и жирной кислоты и сложных эфиров сорбитана и жирной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20.

В некоторых вариантах осуществления глицерилстеарат присутствует в количестве

около 3% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления полисорбат 20 присутствует в количестве около 1,25% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит компонент стабилизирующего средства.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства присутствует в количестве от около 0,05% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства присутствует в количестве от около 0,1% до около 2% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства присутствует в количестве от около 0,3% до около 0,5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства включает ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит компонент растворителя. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой растворитель для ингибитора JAK (например, руксолитиниба) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя присутствует в количестве от около 1% до около 35% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя присутствует в количестве от около 5% до около 25% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя присутствует в количестве от около 10% до около 20% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из ПЭГ200, ПЭГ300, ПЭГ400 и пропиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя включает ПЭГ300 и пропиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления ПЭГ300 присутствует в количестве около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой комбинацию ПЭГ400 и пропиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления ПЭГ400 присутствует в количестве около 7% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в количестве

около 6,5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия типа «масло в воде» дополнительно содержит:

от около 20% до около 80% воды по массе эмульсии;

от около 10% до около 40% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 1% до около 10% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 1% до около 35% компонента растворителя по массе эмульсии; и

от около 0,05% до около 5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия типа «масло в воде» дополнительно содержит:

от около 35% до около 65% воды по массе эмульсии;

от около 15% до около 35% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 2% до около 6% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 5% до около 25% компонента растворителя по массе эмульсии; и

от около 0,05% до около 5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия типа «масло в воде» дополнительно содержит:

от около 40% до около 65% воды по массе эмульсии;

от около 20% до около 28% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 3% до около 5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 10% до около 20% компонента растворителя по массе эмульсии; и

от около 0,1% до около 2% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия типа «масло в воде» дополнительно содержит:

от около 40% до около 65% воды по массе эмульсии;

от около 20% до около 28% масляного компонента по массе эмульсии;

от около 3% до около 5% эмульгирующего компонента по массе эмульсии;

от около 10% до около 20% компонента растворителя по массе эмульсии; и

от около 0,3% до около 0,5% компонента стабилизирующего средства по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе фармацевтические составы представляют собой эмульсии типа «масло в воде», содержащие воду, масляный компонент и эмульгирующий компонент, причем:

масляный компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из вазелина, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и диметиконов;

эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерина и жирной кислоты и сложных эфиров сорбитана

и жирной кислоты;

компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей; и

компонент стабилизирующего средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе фармацевтические составы представляют собой эмульсии типа «масло в воде», содержащие воду, масляный компонент и эмульгирующий компонент, причем:

масляный компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, летучего минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона;

эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20;

компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля; и

компонент стабилизирующего средства включает ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит противомикробный консервирующий компонент.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент присутствует в количестве от около 0,05% до около 3% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 1% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкилпарабенов и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из метилпарабена, пропилпарабена и феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления противомикробный консервирующий компонент включает метилпарабен и пропилпарабен.

В некоторых вариантах осуществления метилпарабен присутствует в количестве от около 0,001% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления метилпарабен присутствует в количестве около 0,1% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления пропилпарабен присутствует в количестве от около 0,001% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления пропилпарабен присутствует в количестве около 0,05% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления феноксиэтанол присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления феноксиэтанол присутствует в количестве около 0,5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления рН крема составляет от около 4 до около 8.

В некоторых вариантах осуществления рН крема составляет от около 6,5 до около 7,0.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит антиоксидант.

В некоторых вариантах осуществления антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксианизол (БГА) или токоферол или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления бутилированный гидрокситолуол присутствует в количестве от около 0,01% до около 15% масс./масс. по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления бутилированный гидрокситолуол присутствует в количестве от около 0,1% до около 10% масс./масс. по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления бутилированный гидрокситолуол присутствует в количестве от около 0,1% до около 5% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления бутилгидроксианизол присутствует в количестве от около 0,001% до около 5% по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления бутилгидроксианизол присутствует в количестве от около 0,01% до около 1% по массе эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия дополнительно содержит стабилизатор кальципотриола.

В некоторых вариантах осуществления стабилизатор кальципотриола представляет собой аскорбилпальмитат, аскорбиновую кислоту, фумаровую кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении также предложен фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75), при этом состав представляет собой эмульсию типа «масло в воде», содержащую около 1,5% масс./масс. Фосфата руксолитиниба в расчете на свободное основание, около 0,005% масс./масс. кальципотриола, около 55% масс./масс. очищенной воды, около 0,05% масс./масс. динатриевой ЭДТА, около 7% масс./масс. ПЭГ300, около 6,5% масс./масс. пропиленгликоля, около 0,1% масс./масс. метилпарабена, около 0,05% масс./масс. пропилпарабена, около 0,4% масс./масс. ксантановой камеди, около 7% масс./масс. белого вазелина, около 4% масс./масс. летучего минерального масла, около 3% масс./масс. глицеринстеарата SE, около 3% масс./масс. цетилового спирта, около 1,75% масс./масс. стеарилового спирта, около 1% масс./масс. диметикона, около 7% масс./масс. среднецепочечных триглицеридов, около 1,25% масс./масс. полисорбата 20 и около 0,5% масс./масс. феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении также предложены

фармацевтические составы для местного лечения кожного заболевания (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75), при этом состав представляет собой эмульсию типа «масло в воде», содержащую около 1,5% масс./масс. Фосфата руксолитиниба в расчете на свободное основание, около 0,005% масс./масс. кальципотриола, около 55% масс./масс. очищенной воды, около 0,05% масс./масс. динатриевой ЭДТА, около 7% масс./масс. ПЭГ400, около 6,5% масс./масс. пропиленгликоля, около 0,1% масс./масс. метилпарабена, около 0,05% масс./масс. пропилпарабена, около 0,4% масс./масс. ксантановой камеди, около 7% масс./масс. белого вазелина, около 4% масс./масс. летучего минерального масла, около 3% масс./масс. глицеринстеарата SE, около 3% масс./масс. цетилового спирта, около 1,75% масс./масс. стеарилового спирта, около 1% масс./масс. диметикона, около 7% масс./масс. среднецепочечных триглицеридов, около 1,25% масс./масс. полисорбата 20 и около 0,5% масс./масс. феноксиэтанола.

В некоторых вариантах осуществления pH фармацевтического состава, описанного в данном документе, доводят с помощью троламина (триэтанолamina). В некоторых вариантах осуществления pH фармацевтического состава, описанного в данном документе, доводят с помощью фосфорной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления описанные выше эмульсионные составы руксолитиниба также можно применять в комбинированных составах с фиксированной дозой, описанных следующим образом. Описанный выше местный состав можно использовать в любом из производных витамина D, аналогов витамина D3 и ингибиторов JAK, описанных выше, в любой удобной комбинации.

В контексте «местного лечения кожного заболевания» «местное» означает нанесение на кожу.

Фармацевтические составы для местного применения для нанесения на кожу могут включать растворы, суспензии, пенки, мази, лосьоны, кремы, гели, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны традиционные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т. п. В некоторых вариантах осуществления композицию составляют для местного применения с помощью раствора, суспензии, геля, крема, мази, лосьона, спрея, пенки, жидкости и порошка.

Для лечения кожных заболеваний, описанных в данном документе, особенно важны местные препараты, которые способны проникать через кожный барьер и обеспечивать ограниченные системные эффекты.

Местные (дермальные/интрадермальные) составы, как правило, представляют собой растворы, суспензии, гели, кремы, мази, лосьоны, спреи и пенки. Предпочтительные местные составы должны быть физически и химически стабильными, не вызывать раздражение кожи и доставлять активное средство в соответствующий слой кожи в концентрациях, которые приведут к терапевтическому ответу, с ограниченным системным воздействием.

В некоторых вариантах осуществления применение является местным и включает

составы с одним или более фармацевтически (например, дерматологически) приемлемыми эксципиентами. Примеры дерматологически приемлемых эксципиентов включают, но не ограничиваются этим, средства для доведения рН, хелатирующие средства, консерванты, соразтворители, усилители проникновения, увлажнители, загустители, желирующие средства, средства, обеспечивающие вязкость, поверхностно-активные вещества, пропелленты, ароматизаторы, красители или любую их комбинацию или смесь. В некоторых вариантах осуществления местный состав применяют местно в отношении пациента (например, применяют на участке поражения).

В некоторых вариантах осуществления средство для доведения рН выбрано из кислоты, соли кислоты, основания, соли основания и буфера или любой их смеси. Типовые кислоты включают, но не ограничиваются этим, молочную кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту и бензойную кислоту, а также их соли. Типовые буферы включают, но не ограничиваются этим, цитрат/лимонную кислоту, ацетат/уксусную кислоту, эдетат/эдетовую кислоту, лактат/молочную кислоту и т. п.

В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство представляет собой один эксципиент. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство представляет собой смесь двух или более хелатирующих средств. Типовые хелатирующие средства включают, но не ограничиваются этим, этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) или ее соль. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство содержит смесь хелатирующего средства и антиоксиданта, при этом хелатирующее средство и антиоксидант предотвращают, минимизируют или снижают реакции окислительной деградации в композиции. Типовые антиоксиданты включают, но не ограничиваются этим, бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксианизол (БГА), токоферол и пропилгаллат.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или более консервантов. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смесь двух или более консервантов. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от одного до пяти консервантов. Типовые консерванты включают, но не ограничиваются этим, бензиловый спирт, феноксиэтанол, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен и имидазолидинилмочевину.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или более соразтворителей. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смесь двух или более соразтворителей. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от одного до пяти соразтворителей. Типовые соразтворители включают, но не ограничиваются этим, воду, пропиленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметилизосорбид, этиловый спирт, изопропиловый спирт, бензиловый спирт, пропандиол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, полиэтиленгликоль 200, полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 400 и т. п.). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой нерастворимое в воде средство. Типовые нерастворимые в воде средства включают, но не ограничиваются этим, диэтилсебацинат,

диизопропиладипат, изопропилмиристан, изопропилпальмитат и среднецепочечные триглицериды.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или более усилителей проникновения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смесь двух или более усилителей проникновения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от одного до пяти усилителей проникновения. Усилители проникновения могут действовать как растворитель и как усилитель проникновения. Типовые усилители проникновения включают, но не ограничиваются этим, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, пирролидоны, сульфоксиды, спирты, диолы и полиолы или любую их смесь. В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе соразтворитель является усилителем проникновения.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или более загущающих, желирующих или регулирующих вязкость средств. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смесь двух или более загущающих, желирующих или регулирующих вязкость средств. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от одного до пяти загущающих, желирующих или регулирующих вязкость средств. Типовые загущающие, желирующие или регулирующие вязкость средств включают, но не ограничиваются этим, производные целлюлозы (например, гидроксипропилцеллюлозу (ГЭЦ), карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ) и гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), и поливинилпирролидон (ПВП).

Поверхностно-активное вещество представляет собой соединение, которое снижает поверхностное натяжение между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым веществом. Поверхностно-активное вещество может представлять собой смесь двух или более поверхностно-активных веществ. Типовые поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются этим, этоксилированный эфир жирного спирта (например, стеарет-2, стеарет-10, стеарет-20, цетеарет-2, цетеарет-10 и т. п.), сложные эфиры ПЭГ (например, ПЭГ-4 дилаурат, ПЭГ-20 стеарат и т. п.), сложные эфиры глицерина или их производные (например, глицерилдиолеат, глицерилстеарат и т. п.), полимерные эфиры (например, полксамер 124, полксамер 181, полксамер 182, полксамер 407 и т. п.), производные сорбитана (например, полисорбат 80, сорбитанмоностеарат и т. п.), жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетеариловый спирт и т. п.) и эмульгирующий воск (например, эмульгирующий воск NF, смеси цетеарилового спирта и полисорбата 60 и т. п.).

Местное (например, интрадермальное) применение обеспечивает преимущество лечения описанных в данном документе кожных заболеваний и/или нарушений локально, минимизируя потенциальные нежелательные явления, связанные с системным воздействием, и обеспечивая возможность простого прекращения терапии при необходимости. Кроме того, некоторые местные лекарственные формы, такие как кремы, мази и гели, имеют преимущество наличия эксципиентов, которые могут действовать как смягчающие или окклюзионные средства, которые могут повышать самочувствие и

соблюдение режима во время периода лечения. Другие пути введения, такие как пероральный, парентеральный и ингаляционный, могут приводить к превышающим терапевтические системным уровням препарата, повышенной вероятности нежелательных явлений, взаимодействиям между препаратами и созданию активных/токсических метаболитов, что может привести к прекращению лечения и несоблюдению пациентом режима.

Местные составы, предназначенные для дермальной доставки, как правило, представляют собой, растворы, суспензии, гели, кремы, мази, лосьоны, спреи и пенки и могут содержать одни или более традиционных носителей, описанных в данном документе. Композицию состава следует готовить с целью доставки активного ингредиента в соответствующий(е) слой(и) кожи, минимизируя системное воздействие и предотвращая раздражение кожи. Кроме того, фармацевтическая композиция должна быть физически и химически стабильной. В зависимости от выбранной лекарственной формы, могут быть необходимы один или более дополнительных эксципиентов, описанных в данном документе, например, средства для доведения pH, хелатирующие средства, консерванты, соразтворители, усилители проникновения, увлажнители, загустители, желирующие средства, средства, обеспечивающие вязкость, поверхностно-активные вещества, пропелленты, ароматизаторы, красители или любая их комбинация или смесь.

В некоторых вариантах осуществления местные составы могут содержать один или более традиционных носителей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и т. п. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно составлять, используя изопропиловый спирт и воду, предпочтительно в сочетании с другими компонентами, например глицерином, гидроксипропилцеллюлозой и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут иметь форму фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции можно стерилизовать традиционными методами стерилизации или можно стерильно фильтровать. Водные растворы могут быть упакованными для применения как есть или лиофилизированными, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением.

Композиции заявляемого изобретения дополнительно могут содержать один или более дополнительных фармацевтических средств, примеры которых перечислены выше в данном документе.

Комбинированная терапия

Описанные в данном документе способы могут дополнительно включать введение одного или более дополнительных терапевтических средств. Один или более

дополнительных терапевтических средств можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой клиндамицин, доксициклин, миноциклин, триметоприм-сульфаметаксозол, эритромицин, метронидазол, рифампицин, моксифлоксацин, дапсон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой клиндамицин, доксициклин, миноциклин, триметоприм-сульфаметаксозол или эритромицин в комбинации с метронидазолом. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой комбинацию рифампина, моксифлоксацина и метронидазола. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой комбинацию моксифлоксацина и рифампина.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ретиноид. В некоторых вариантах осуществления ретиноид представляет собой адапален, этретинат, ацитретин или изотретиноин.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой стероид. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления стероид представляет собой триамцинолон, дексаметазон, флюоцинолон, кортизон, преднизон, преднизолон или флуметолон.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой иммуносупрессант. В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессант представляет собой метотрексат или циклоспорин А. В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессант представляет собой мофетила микофенолат или микофенолат-натрий.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой азелаиновую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для местного лечения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения псориаза, атопического дерматита, алопеции, витилиго, синдрома Рейтера, красного волосистого педириза, простого буллезного эпидермолиза, ладонно-подошвенной кератодермии, врожденной пахионихии, множественной стеатоцистомы, кожного красного плоского лишая, кожной Т-клеточной лимфомы, гнойного гидраденита, контактного дерматита и ихтиоза. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения атопического дерматита. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой пимекролимус. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения псориаза. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения алопеции. В

некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения витилиго. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения синдрома Рейтера. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения красного волосистого питириаза. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения простого буллезного эпидермолиза. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения ладонно-подошвенной кератодермии. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения врожденной пахионихии. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения множественной стеатоцистомы. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения кожного красного плоского лишая. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения кожногожной Т-клеточной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения гнойного гидраденита. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения контактного дерматита. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения ихтиоза.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой кризаборол.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой такролимус.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой пимекролимус.

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, применимые, например, в лечении и/или предотвращении кожных заболеваний, описанных в данном документе, таких как псориаз, алопеция и витилиго, которые содержат один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном документе. Такие наборы могут дополнительно содержать, при необходимости, один или более различных компонентов традиционных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., как понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток с указанием количества предназначенных для введения компонентов, руководства по введению и/или руководства по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Дополнительно следует понимать, что определенные признаки заявляемого предмета изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки заявляемого предмета изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Определения

В контексте данного документа «пораженный участок кожи» относится к участку кожи пациента, имеющего кожное заболевание, описанное в данном документе.

В контексте данного документа «фосфат руксолитиниба» означает соль фосфорной кислоты руксолитиниба, в которой соотношение руксолитиниба и фосфорной кислоты составляет 1:1.

В контексте данного документа «крем» означает эмульсию, полутвердую лекарственную форму для нанесения на кожу.

В контексте данного документа термин «C₃₋₄ циклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому моноциклическому углеводородному фрагменту, имеющему 3-4 атома углерода, который может необязательно содержать одну или не более алкениленовых групп как часть кольцевой структуры. Один или более образующих кольцо атомов углерода циклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильных связей. Типовые C₃₋₄ циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил и т. п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклобутил.

В контексте данного документа термин «синергия» или «синергетический эффект», используемый в связи с описанием эффективности комбинации средств или соединений, означает любой измеряемый эффект комбинации, который превышает прогнозируемый суммарный эффект отдельных средств или соединений. Например, как описано в данном документе, существует синергетический эффект ингибирования IL-22, MMP12 и CXCL10, соответственно, между (a) ингибитором JAK или его фармацевтически приемлемой солью и (b) витамином D3, аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью, что означает, что общий эффект ингибирования комбинации (a) и (b) превышает сумму эффектов ингибирования (a) и (b) по отдельности.

В контексте данного документа «статистически значимый» означает р-значение < 0,05 (предпочтительно < 0,001 и наиболее предпочтительно < 0,0001).

В контексте данного документа выражение «фармацевтически приемлемый» означает те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые с медицинской точки зрения являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и животных. В некоторых вариантах осуществления «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регуляторным ведомством Федерального правительства или правительством штата, или приведенный в Фармакопее США или

другой общепризнанной фармакопее для применения для животных, а более конкретно для человека.

Заявляемый предмет изобретения также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В контексте данного документа «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли заявляемого предмета изобретения включают традиционные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли заявляемого предмета изобретения можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли можно получать с помощью реакции форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; в общем случае неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил (MeCN), являются предпочтительными. Перечни подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), которые все в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль фосфорной кислоты, соль серной кислоты или соль малеиновой кислоты.

В контексте данного документа термин «эмульгирующий компонент» относится, в одном аспекте, к веществу или смесям веществ, которые поддерживают элемент или частицу во взвешенном состоянии в жидкой среде. В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент позволяет масляной фазе образовывать эмульсию при объединении с водой. В некоторых вариантах осуществления эмульгирующий компонент относится к одному или большему количеству неионогенных поверхностно-активных веществ.

В контексте данного документа термин «окклюзионный компонент» относится к гидрофобному средству или смеси гидрофобных средств, которые образуют окклюзионную пленку на коже, которая уменьшает трансэпидермальную потерю воды (ТЭПВ) за счет предотвращения испарения воды из рогового слоя.

В контексте данного документа термин «компонент повышающего жесткость средства» относится к веществу или смеси веществ, которые повышают вязкость и/или консистенцию крема или улучшают реологические свойства крема.

В контексте данного документа термин «смягчающий компонент» относится к

средству, которое смягчает или успокаивает кожу или успокаивает раздраженную внутреннюю поверхность.

В контексте данного документа термин «компонент стабилизирующего средства» относится к веществу или смеси веществ, которые улучшают стабильность крема и/или совместимость компонентов в креме. В некоторых вариантах осуществления компонент стабилизирующего средства предотвращает агломерацию эмульсии и стабилизирует капли в эмульсии типа «масло в воде».

В контексте данного документа термин «компонент растворителя» представляет собой жидкое вещество или смесь жидких веществ, способных растворять ингибитор JAK, описанный в данном документе, такой как руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль, или другие вещества в креме. В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя представляет собой жидкое вещество или смесь жидких веществ, в которых руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль обладают приемлемой растворимостью. Например, растворимость руксолитиниба (свободное основание) или его фосфатной соли (1:1 соль) приведена в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой вещество или их смесь, в которой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль (в зависимости от того, что применяется) имеет растворимость по меньшей мере около 10 мг/мл или более, по меньшей мере около 15 мг/мл или более или по меньшей мере около 20 мг/мл или более.

В контексте данного документа выражение «противомикробный консервирующий компонент» представляет собой вещество или смеси веществ, которые ингибируют рост микроорганизмов в креме.

В контексте данного документа выражение «компонент хелатирующего средства» относится к соединению или смесям соединений, которые обладают способностью прочно связываться с ионами металлов.

В контексте данного документа «% по массе эмульсии» означает процентную концентрацию компонента в эмульсии в расчете «масса/масса». Например, 1% масс./масс. компонента A=[(масса компонента A) / (общая масса эмульсии)] x 100.

В контексте данного документа «% по массе эмульсии в расчете на свободное основание» ингибитора JAK, описанного в данном документе, такого как руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль, означает, что % масс./масс. рассчитан на основании массы руксолитиниба в общем количестве эмульсии. Например, «1,5% масс./масс. в расчете на свободное основание» фосфата руксолитиниба означает, что на 100 граммов общего количества состава в эмульсии приходится 1,98 грамма фосфата руксолитиниба (что соответствует 1,5 грамму свободного основания руксолитиниба).

В контексте данного документа «% по массе состава в расчете на свободное основание» ингибитора JAK, описанного в данном документе, такого как руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль, означает, что % масс./масс. рассчитан на основании массы руксолитиниба в общем количестве состава. Например, «1,5% масс./масс. в расчете на свободное основание» фосфата руксолитиниба означает, что на 100 граммов общего

количества состава в составе приходится 1,98 грамма фосфата руксолитиниба (что соответствует 1,5 грамму свободного основания руксолитиниба).

В контексте данного документа термин «компонент» может означать одно вещество или смесь веществ.

В контексте данного документа термин «жирная кислота» относится к алифатической кислоте, которая является насыщенной или ненасыщенной. В некоторых вариантах осуществления жирная кислота находится в смеси разных жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления жирная кислота имеет в среднем от около восьми до около тридцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления жирная кислота имеет в среднем от 12 до 20, 14-20 или 16-18 атомов углерода. Подходящие жирные кислоты включают, но не ограничиваются этим, цетиловую кислоту, стеариновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, эруковую кислоту, пальмитиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, каприновую кислоту, каприловую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, гидроксистеариновую кислоту, 12-гидроксистеариновую кислоту, цетостеариновую кислоту, изостеариновую кислоту, сесквиолеиновую кислоту, сескви-9-октадекановую кислоту, сесквиизооктадекановую кислоту, бегеновую кислоту, изобегеновую кислоту и арахидоновую кислоту или их смеси.

В контексте данного документа термин «жирный спирт» относится к алифатическому спирту, который является насыщенным или ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления жирный спирт находится в смеси разных жирных спиртов. В некоторых вариантах осуществления жирный спирт имеет в среднем от около 12 до около 20, от около 14 до около 20 или от около 16 до около 18 атомов углерода. Подходящие жирные спирты включают, не ограничиваются этим, стеариловый спирт, лауриловый спирт, пальмитиловый спирт, цетиловый спирт, каприловый спирт, каприлиловый спирт, олеиловый спирт, линолениловый спирт, арахидоновый спирт, бегениловый спирт, изобегиловый спирт, селахиловый спирт, химиловый спирт и линолеиловый спирт или их смеси.

В контексте данного документа термин «полиалкиленгликоль», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к полимеру, содержащему оксиалкиленовые мономерные звенья, или к сополимеру различных оксиалкиленовых мономерных звеньев, в котором алкиленовая группа имеет от 2 до 6, от 2 до 4, или от 2 до 3 атомов углерода. В контексте данного документа термин «оксиалкилен», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкилен-. В некоторых вариантах осуществления полиалкиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль.

В контексте данного документа термин «сложный эфир жирной кислоты и сорбитана» включает продукты, полученные из сорбитана или сорбита и жирных кислот и, необязательно, звеньев полиэтиленгликоля, включая сложные эфиры сорбитана и полиэтоксильированные сложные эфиры сорбитана. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир жирной кислоты и сорбитана представляет собой полиэтоксильированный

сложный эфир сорбитана.

В контексте данного документа термин «сложный эфир сорбитана» относится к соединению или смеси соединений, полученным в результате эстерификации сорбита и по меньшей мере одной жирной кислоты. Жирные кислоты, применимые для получения сложных эфиров сорбитана, включают, но не ограничиваются этим, описанные в данном документе. Подходящие сложные эфиры сорбитана включают, но не ограничиваются этим, серию Span™ (доступную от Uniqema), которая включает Span 20 (монолаурат сорбитана), 40 (монопальмитат сорбитана), 60 (моностеарат сорбитана), 65 (тристеарат сорбитана), 80 (сорбитанмоноолеат) и 85 (сорбитантриолеат). Другие подходящие сложные эфиры сорбитана включают эфиры, перечисленные в R. C. Rowe и P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин «полиэтоксилированный сложный эфир сорбитана» относится к соединению или их смеси, полученным в результате этоксилирования сложного эфира сорбитана. Полиоксиэтиленовая часть соединения может находиться между сложным эфиром жирной кислоты и фрагментом сорбитана. В контексте данного документа термин «сложный эфир сорбитана» относится к соединению или смеси соединений, полученным в результате эстерификации сорбита и по меньшей мере одной жирной кислоты. Жирные кислоты, применимые для получения полиэтоксилированных сложных эфиров сорбитана, включают, но не ограничиваются этим, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 2 до около 200 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 2 до около 100 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 4 до около 80 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 4 до около 40 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 4 до около 20 оксиэтиленовых звеньев. Подходящие полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана включают, но не ограничиваются этим, серию Твин™ (доступную от Uniqema), которая включает Твин 20 (ПОЭ(20) монолаурат сорбитана), 21 (ПОЭ(4) монолаурат сорбитана), 40 (ПОЭ(20) сорбитанмонопальмитат), 60 (ПОЭ(20) сорбитанмоностеарат), 60К (ПОЭ(20) сорбитанмоностеарат), 61 (ПОЭ(4) сорбитанмоностеарат), 65 (ПОЭ(20) сорбитантристеарат), 80 (ПОЭ(20) сорбитанмоноолеат), 80К (ПОЭ(20) сорбитанмоноолеат), 81 (ПОЭ(5) сорбитанмоноолеат) и 85 (ПОЭ(20) сорбитантриолеат). В контексте данного документа сокращение «ПОЭ» относится к полиоксиэтилену. Число, следующее за сокращением ПОЭ, относится к количеству повторяющихся оксиэтиленовых звеньев в соединении. Другие подходящие полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана включают полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, перечисленные в R. C. Rowe and P. J. Shesky,

Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления полиэтокселированный сложный эфир сорбитана представляет собой полисорбат. В некоторых вариантах осуществления полиэтокселированный сложный эфир сорбитана представляет собой полисорбат 20.

В контексте данного документа термин «сложные эфиры жирной кислоты и глицерила» относится к моно-, ди- или триглицеридам жирных кислот. Сложные эфиры жирной кислоты и глицерила могут быть необязательно замещены группами сульфоновой кислоты или их фармацевтически приемлемыми солями. Подходящие жирные кислоты для получения глицеридов жирных кислот включают, но не ограничиваются этим, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир жирной кислоты и глицерила представляет собой моноглицерид жирной кислоты, имеющий от 12 до 18 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир жирной кислоты и глицерила представляет собой глицерилстеарат.

В контексте данного документа термин «триглицериды» относится к триглицериду жирной кислоты. В некоторых вариантах осуществления триглицерид представляет собой среднецепочечные триглицериды.

В контексте данного документа термин «алкиленгликоль» относится к группе формулы -O-алкилен-, где алкиленовая группа имеет от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль (1,2-пропандиол).

В контексте данного документа термин «полиэтиленгликоль» относится к полимеру, содержащему мономерные звенья этиленгликоля формулы -O-CH₂-CH₂-. Подходящие полиэтиленгликоли могут иметь свободную гидроксильную группу на каждом конце полимерной молекулы или могут иметь одну или более гидроксильных групп, этерифицированных низшим алкилом, например, метильную группу. Также подходящими являются производные полиэтиленгликолей, имеющие эстерифицируемые карбоксильные группы. Полиэтиленгликоли, применимые в настоящем изобретении, могут представлять собой полимеры с любыми длиной цепи или молекулярной массой и могут включать разветвление. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от около 200 до около 9000. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от около 200 до около 5000. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от около 200 до около 900. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет около 400. Подходящие полиэтиленгликоли включают, но не ограничиваются этим, полиэтиленгликоль-200, полиэтиленгликоль-300, полиэтиленгликоль-400, полиэтиленгликоль-600 и полиэтиленгликоль-900. Число после дефиса в названии относится к средней молекулярной массе полимера.

В контексте данного документа «содержит» является эквивалентом «включает».

В контексте данного документа термины «субъект» «индивид» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к людям. В некоторых вариантах осуществления «субъект», «индивид» или «пациент» нуждается в указанном лечении.

В некоторых вариантах осуществления соединения, или их фармацевтически приемлемые соли, или их фармацевтические составы, их местные составы, описанные в данном документе, применяют в терапевтически эффективном количестве. В контексте данного документа выражение «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ, который предполагается в ткани, системе, организме животного, индивида или человека исследователем, ветеринаром, медиком или другим клиницистом.

В контексте данного документа термин «лечение» или «терапия» относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, состояния или нарушения у индивида, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т. е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); (2) облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или нарушения у индивида, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т. е. реверсию патологии и/или симптоматики), например уменьшение тяжести заболевания; или (3) предотвращение заболевания, состояния или нарушения у индивида, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания. В некоторых вариантах осуществления лечение относится к ингибированию или облегчению заболевания. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой предотвращение заболевания.

В некоторых вариантах осуществления компоненты присутствуют точно в указанных диапазонах (например, термин «около» отсутствует). В некоторых вариантах осуществления «около» означает плюс или минус 10% от значения.

В настоящем изобретении также предложены следующие неограничивающие варианты осуществления:

Для более эффективного понимания описанных в настоящем документе вариантов осуществления ниже приведены примеры. Следует понимать, что данные примеры предназначены только для иллюстративных целей и не должны рассматриваться как каким-либо образом ограничивающие варианты осуществления.

В некоторых вариантах осуществления предложены следующие варианты осуществления:

1. Способ лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий местное применение на пораженном участке пациента (а) ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и (b) витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой аутоиммунное кожное заболевание.

3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой воспалительное кожное заболевание.

4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой ассоциированное с Th1 или Th17 кожное заболевание.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано IL-22.

7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано MMP12.

8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано CXCL10.

9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, отличающийся тем, что кожное заболевание выбрано из псориаза, атопического дерматита, алопеции, витилиго, синдрома Рейтера, красного волосистого pityриза, простого буллезного эпидермолиза, ладонно-подошвенной кератодермии, врожденной пахионихии, множественной стеатоцистомы, кожного красного плоского лишая, кожной Т-клеточной лимфомы, гнойного гидраденита, контактного дерматита и ихтиоза.

10. Способ по варианту осуществления 9, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой псориаз.

11. Способ по варианту осуществления 9, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой алопецию.

12. Способ по варианту осуществления 11, отличающийся тем, что алопеция представляет собой очаговую алопецию.

13. Способ по варианту осуществления 9, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой витилиго.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют одновременно.

15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют последовательно.

16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют по меньшей мере один раз в день.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль применяют один раз в день.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль применяют два раза в день.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, отличающийся тем, что витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют один раз в день.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, отличающийся тем, что витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют два раза в день.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде отдельных составов.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде одного состава.

23. Способ по варианту осуществления 22, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют один раз в день.

24. Способ по варианту осуществления 22, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют два раза в день.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, отличающийся тем, что витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в синергетическом количестве.

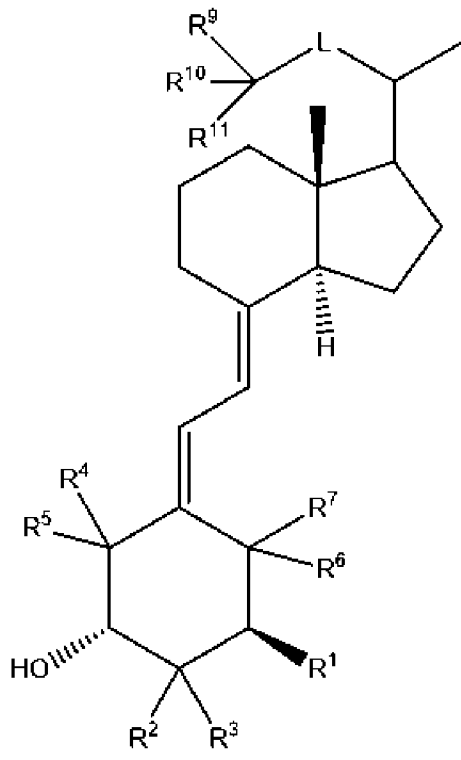
26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, отличающийся тем, что существует синергетический эффект между ингибитором JAK или его фармацевтически приемлемой солью и витамином D3, аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического средства.

28. Способ по варианту осуществления 27, отличающийся тем, что дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, отличающийся тем, что пациент представляет собой пациента-человека.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, отличающийся тем, что витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение, имеющее формулу (I):



где:

R^1 представляет собой H или OH;

каждый из R^2 и R^3 представляет собой H; или

R^2 представляет собой $O-R^{2A}$; и R^3 представляет собой H; или

R^2 и R^3 вместе образуют группу $=CH_2$;

R^{2A} представляет собой $-C_{1-4}$ алкилен-OH;

каждый из R^4 и R^5 представляет собой H; или

R^4 и R^5 вместе образуют группу $=CH_2$;

каждый из R^6 и R^7 представляет собой H; или

R^6 и R^7 вместе образуют группу $=CH_2$;

L представляет собой $-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-O-CH_2-CH_2-$ или $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, где R^{12} представляет собой H или OH;

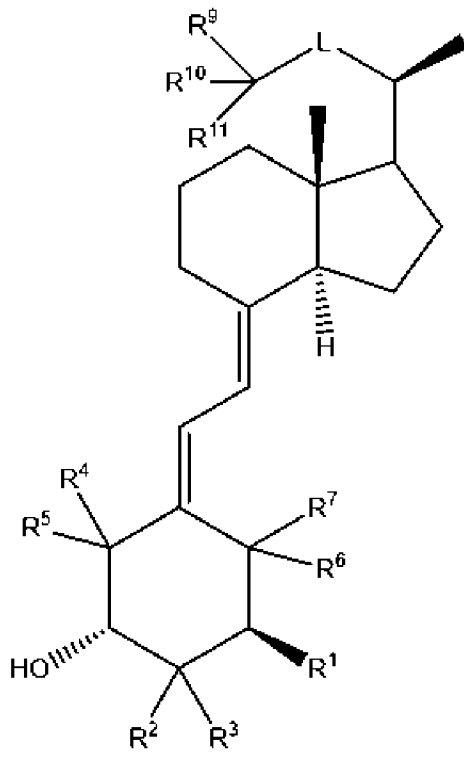
R^9 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{10} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{11} представляет собой H или OH;

или, в альтернативном варианте, R^9 и R^{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-4} циклоалкильное кольцо; и R^{11} представляет собой H.

31. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, отличающийся тем, что витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение, имеющее формулу (II):



где:

R^1 представляет собой H или OH;

каждый из R^2 и R^3 представляет собой H; или

R^2 представляет собой $O-R^{2A}$; и R^3 представляет собой H; или

R^2 и R^3 вместе образуют группу $=CH_2$;

R^{2A} представляет собой $-C_{1-4}$ алкилен-OH;

каждый из R^4 и R^5 представляет собой H; или

R^4 и R^5 вместе образуют группу $=CH_2$;

каждый из R^6 и R^7 представляет собой H; или

R^6 и R^7 вместе образуют группу $=CH_2$;

L представляет собой $-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-O-CH_2-CH_2-$ или $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, где R^{12} представляет собой H или OH;

R^9 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{10} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{11} представляет собой H или OH;

или, в альтернативном варианте, R^9 и R^{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-4} циклоалкильное кольцо; и R^{11} представляет собой H.

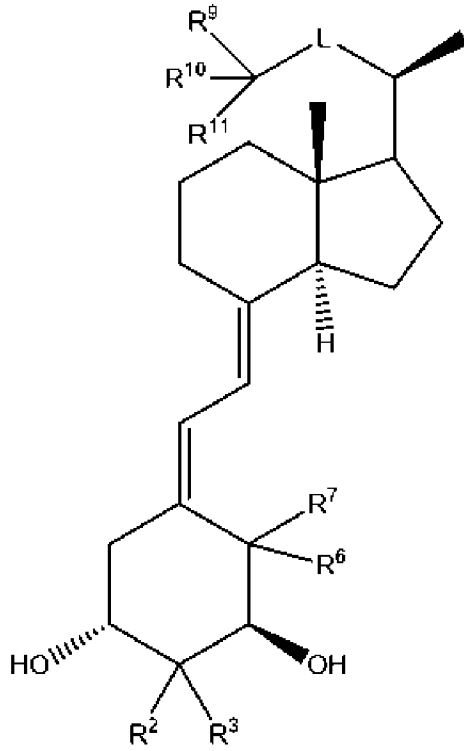
32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, отличающийся тем, что (b) представляет собой аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина 1 α -(OH) D₃ или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что аналог витамина

D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина $1\alpha,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, аналог витамина $1\alpha,24(\text{OH})_2 \text{D}_3$ или аналог витамина $1\alpha,26(\text{OH})_2 \text{D}_3$ или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение, имеющее формулу (III):



где:

каждый из R^2 и R^3 представляет собой H; или

R^2 представляет собой $\text{O-R}^{2\text{A}}$; и R^3 представляет собой H;

$\text{R}^{2\text{A}}$ представляет собой $-\text{C}_{1-4}$ алкилен-ОН;

каждый из R^6 и R^7 представляет собой H; или

R^6 и R^7 вместе образуют группу $=\text{CH}_2$;

L представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{12})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{12})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, где R^{12} представляет собой H или OH;

R^9 представляет собой CH_3 или CF_3 ;

R^{10} представляет собой CH_3 или CF_3 ;

R^{11} представляет собой H или OH;

или, в альтернативном варианте, R^9 и R^{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; и R^{11} представляет собой H.

36. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из кальцидиола, кальцитриол, кальципотриола, альфакальцидиола, такальцитола, максакальцитола, фалекальцитриола, эльдекальцитола, инекальцитола, сеокальцитола, лексакальцитола, 20-эпи- $1\alpha,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, CD578 (17-метил-19-нор-21-нор-23-ин-26,27-F6- $1\alpha,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$), TX527 (19-нор-14,20-

бисепи-23-ин-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$), 2MD (2-метилен-19-нор-(20S)-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$), PRI-2205 ((5E,7E)-22-ен-26,27-дегидро-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$), ILX23-7553 (16-ен-23-ин-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$) и MART-10(19-нор-2 α -(3-гидроксипропил)-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$).

37. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальцитриол.

38. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой максакальцитол.

39. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой такальцитол.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 32-39, отличающийся тем, что аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемую соль применяют в местном составе.

41. Способ по варианту осуществления 40, отличающийся тем, что местный состав представляет собой пенку, мазь, лосьон или крем.

42. Способ по варианту осуществления 40 или 41, отличающийся тем, что аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде местного состава, содержащего от около 0,0001% до около 0,1% аналога витамина D $_3$ по массе состава.

43. Способ по варианту осуществления 40 или 41, отличающийся тем, что аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде местного состава, содержащего от около 0,0004% до около 0,005% аналога витамина D $_3$ по массе состава.

44. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальцитриол или его фармацевтически приемлемую соль, которые применяют в виде местного состава, содержащего около 50 мкг кальцитриола на грамм состава.

45. Способ по варианту осуществления 44, отличающийся тем, что местный состав представляет собой пенку, мазь, лосьон или крем.

46. Способ по варианту осуществления 44 или 45, отличающийся тем, что местный состав дополнительно содержит бетаметазона дипропионат.

47. Способ по варианту осуществления 46, отличающийся тем, что бетаметазона дипропионат присутствует в количестве около 0,5 мг на грамм состава.

48. Способ по варианту осуществления 33, отличающийся тем, что аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой такальцитол, который применяют в виде местного состава, содержащего около 4 мкг такальцитолола на грамм состава.

49. Способ по варианту осуществления 48, отличающийся тем, что местный состав представляет собой мазь, крем или лосьон.

50. Способ по варианту осуществления 33, отличающийся тем, что аналог витамина D $_3$ или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой максакальцитол,

который применяют в виде местного состава, содержащего около 6 мкг, около 12,5 мкг, около 25 мкг или около 50 мкг на грамм состава.

51. Способ по варианту осуществления 50, отличающийся тем, что местный состав представляет собой мазь.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2, ингибитора JAK3, ингибитора TYK2, ингибитора JAK1/JAK2, ингибитора JAK1/JAK3, пан-ингибитора JAK и ингибитора JAK1/TYK2 или их фармацевтически приемлемой соли.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1 или его фармацевтически приемлемую соль.

54. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK2 или его фармацевтически приемлемую соль.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/JAK2 или его фармацевтически приемлемую соль.

56. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/JAK3 или его фармацевтически приемлемую соль.

57. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой пан-ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/TYK2 или его фармацевтически приемлемую соль.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из руксолитиниба, барицитиниба, оклацитиниба, момелотиниба, СТР-543, АН057, гандотиниба, федратиниба, лестауртиниба, пакритиниба, СНZ868, упадацитиниба, тофацитиниба, филгоцитиниба, аброцитиниба, итацитиниба, брепоцитиниба, АТИ-501, АТИ-1777, АТИ-502, делгоцитиниба, пефицитиниба, гусацитиниба, кукурбитацина I, цердулатиниба, децернотиниба, ВMS-986165 и ритлещитиниба или их фармацевтически приемлемой соли.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из руксолитиниба, оклацитиниба, барицитиниба, момелотиниба, СТР-543, гандотиниба, федратиниба, лестауртиниба, пакритиниба, упадацитиниба, тофацитиниба, филгоцитиниба, аброцитиниба, итацитиниба, брепоцитиниба, делгоцитиниба, пефицитиниба, гусацитиниба, кукурбитацина I и цердулатиниба или их фармацевтически приемлемой

соли.

61. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

62. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

63. Способ по варианту осуществления 61 или 62, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде кремового состава.

64. Способ по варианту осуществления 63, отличающийся тем, что кремовый состав представляет собой эмульсию типа «масло в воде».

65. Способ по варианту осуществления 63 или 64, отличающийся тем, что кремовый состав имеет рН от около 2,8 до около 3,9.

66. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой делгоцитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой тофациитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

68. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой АТI-1777 или его фармацевтически приемлемую соль.

69. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой брепоцитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

70. Способ по любому из вариантов осуществления 1-69, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль применяют в терапевтически эффективном количестве.

71. Способ по любому из вариантов осуществления 1-70, отличающийся тем, что (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в терапевтически эффективном количестве.

72. Способ лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий местное применение на пораженном участке пациента (a) руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли и (b) витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли.

73. Способ лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий местное применение на пораженном участке пациента (a) руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли и (b) аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли.

74. Способ по варианту осуществления 73, отличающийся тем, что аналог витамина

D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальципотриол или его фармацевтически приемлемую соль.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 72-74, отличающийся тем, что ингибитор руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

76. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (а) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

77. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (а) руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

78. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 77, отличающийся тем, что руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в количестве около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание.

79. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (а) от около 0,75% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

80. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (а) около 0,75% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

81. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (а) около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное

соли в расчете на свободное основание и (b) от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

94. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (a) около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

95. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (a) около 0,75% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

96. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (a) от около 0,75% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

97. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (a) около 0,75% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

98. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (a) около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

99. Состав по любому из вариантов осуществления 77-98 (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 77-98), отличающийся тем, что ингибитор руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

100. Состав по любому из вариантов осуществления 76-99 (или, в альтернативном

варианте, способ по любому из вариантов осуществления 76-99), отличающийся тем, что витамин D₃, аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналоги витамина D₃ или его фармацевтически приемлемую соль.

101. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 100, отличающийся тем, что аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из кальцидиола, кальцитриол, кальципотриола, альфакальцидиола, такальцитолола, максакальцитолола, фалекальцитриола, эльдекальцитолола, инекальцитолола, сеокальцитолола, лексакальцитолола, 20-эпи-1 α ,25(OH)₂D₃, CD578 (17-метил-19-нор-21-нор-23-ин-26,27-F6-1 α ,25(OH)₂D₃), TX527 (19-нор-14,20-бисепи-23-ин-1 α ,25(OH)₂D₃), 2MD (2-метилен-19-нор-(20S)-1 α ,25(OH)₂D₃), PRI-2205 ((5E,7E)-22-ен-26,27-дегидро-1 α ,25(OH)₂D₃), ILX23-7553 (16-ен-23-ин-1 α ,25(OH)₂D₃) и MART-10(19-нор-2 α -(3-гидроксипропил)-1 α ,25(OH)₂D₃).

102. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 100, отличающийся тем, что аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальципотриол.

103. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 100, отличающийся тем, что аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой такальцитол.

104. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 100, отличающийся тем, что аналог витамина D₃ или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой максакальцитол.

105. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (а) от около 0,75% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. кальципотриола.

106. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (а) около 0,75% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. кальципотриола.

107. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (или, в альтернативном варианте, способ по любому из вариантов осуществления 1-75, отличающийся тем, что состав содержит) (а) около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание и (b) около 0,005% масс./масс. кальципотриола.

108. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 105-107, отличающийся тем, что ингибитор руксолитиниба или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

109. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 76-108, отличающийся тем, что состав представляет собой крем.

110. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 76-108, отличающийся тем, что состав представляет собой лосьон.

111. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 76-110, отличающийся тем, что состав дополнительно содержит воду.

112. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 76-111, отличающийся тем, что состав имеет рН не более чем около 3,6.

113. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 76-111, отличающийся тем, что состав имеет рН от около 2,7 до около 3,9.

114. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 76-111, отличающийся тем, что состав имеет рН от около 2,7 до около 3,6.

115. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 76-111, отличающийся тем, что состав имеет рН от около 4 до около 8.

116. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 76-115, отличающийся тем, что состав представляет собой эмульсию типа «масло в воде».

117. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 116, отличающийся тем, что эмульсия типа «масло в воде» содержит воду, масляный компонент и эмульгирующий компонент.

118. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 117, отличающийся тем, что масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе эмульсии.

119. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 117, отличающийся тем, что масляный компонент присутствует в количестве от около 15% до около 30% по массе эмульсии.

120. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 117, отличающийся тем, что масляный компонент присутствует в количестве от около 20% до около 28% по массе эмульсии.

121. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-120, отличающийся тем, что масляный компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из вазелина, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и силиконовых масел.

122. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-120, отличающийся тем, что масляный компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, летучего минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона.

123. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-120, отличающийся тем, что масляный компонент включает компонент окклюзионного средства.

124. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 123, отличающийся тем, что компонент окклюзионного средства присутствует в

количестве от около 2% до около 15% по массе эмульсии.

125. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 123, отличающийся тем, что компонент окклюзионного средства присутствует в количестве от около 5% до около 10% по массе эмульсии.

126. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 123-125, отличающийся тем, что компонент окклюзионного средства содержит белый вазелин.

127. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-126, отличающийся тем, что масляный компонент включает компонент повышающего жесткость средства.

128. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 127, отличающийся тем, что компонент повышающего жесткость средства присутствует в количестве от около 2% до около 8% по массе эмульсии.

129. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 127, отличающийся тем, что компонент повышающего жесткость средства присутствует в количестве от около 3% до около 6% по массе эмульсии.

130. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 127, отличающийся тем, что компонент повышающего жесткость средства присутствует в количестве от около 4% до около 7% по массе эмульсии.

131. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 127-130, отличающийся тем, что компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из жирных спиртов.

132. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 131, отличающийся тем, что компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из C₁₂₋₂₀ жирных спиртов.

133. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 131, отличающийся тем, что компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из C₁₆₋₁₈ жирных спиртов.

134. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 127-130, отличающийся тем, что компонент повышающего жесткость средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта.

135. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-134, отличающийся тем, что масляный компонент включает смягчающий компонент.

136. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 135, отличающийся тем, что смягчающий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 20% по массе эмульсии.

137. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 135, отличающийся тем, что смягчающий компонент присутствует в количестве от около

5% до около 20% по массе эмульсии.

138. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 135, отличающийся тем, что смягчающий компонент присутствует в количестве от около 10% до около 15% по массе эмульсии.

139. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 135-138, отличающийся тем, что смягчающий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из минеральных масел, триглицеридов и силиконовых масел.

140. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 135-138, отличающийся тем, что смягчающий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из летучего минерального масла, среднецепочечных триглицеридов и диметикона.

141. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-140, отличающийся тем, что вода присутствует в количестве от около 20% до около 80% по массе эмульсии.

142. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-140, отличающийся тем, что вода присутствует в количестве от около 35% до около 65% по массе эмульсии.

143. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-140, отличающийся тем, что вода присутствует в количестве от около 40% до около 65% по массе эмульсии.

144. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-143, отличающийся тем, что эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 0,5% до около 15% по массе эмульсии.

145. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-143, отличающийся тем, что эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 1% до около 10% по массе эмульсии.

146. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-143, отличающийся тем, что эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 2% до около 6% по массе эмульсии.

147. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-143, отличающийся тем, что эмульгирующий компонент присутствует в количестве от около 3% до около 5% по массе эмульсии.

148. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-147, отличающийся тем, что эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерила и жирной кислоты и сложных эфиров сорбитана и жирной кислоты.

149. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-147, отличающийся тем, что эмульгирующий компонент включает одно или более веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20.

150. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-149, отличающийся тем, что эмульсия дополнительно содержит компонент стабилизирующего средства.

151. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 150, отличающийся тем, что компонент стабилизирующего средства присутствует в количестве от около 0,05% до около 5% по массе эмульсии.

152. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 150, отличающийся тем, что компонент стабилизирующего средства присутствует в количестве от около 0,1% до около 2% по массе эмульсии.

153. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 150, отличающийся тем, что компонент стабилизирующего средства присутствует в количестве от около 0,3% до около 0,5% по массе эмульсии.

154. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 150-153, отличающийся тем, что компонент стабилизирующего средства включает одно или более веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

155. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 150-153, отличающийся тем, что компонент стабилизирующего средства содержит ксантановую камедь.

156. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 117-155, отличающийся тем, что эмульсия дополнительно содержит компонент растворителя.

157. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 156, отличающийся тем, что компонент растворителя присутствует в количестве от около 1% до около 35% по массе эмульсии.

158. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 156, отличающийся тем, что компонент растворителя присутствует в количестве от около 5% до около 25% по массе эмульсии.

159. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по варианту осуществления 156, отличающийся тем, что компонент растворителя присутствует в количестве от около 10% до около 20% по массе эмульсии.

160. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 156-159, отличающийся тем, что компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

161. Состав (или, в альтернативном варианте, способ) по любому из вариантов осуществления 156-159, отличающийся тем, что компонент растворителя включает одно или более веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

162. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (b) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

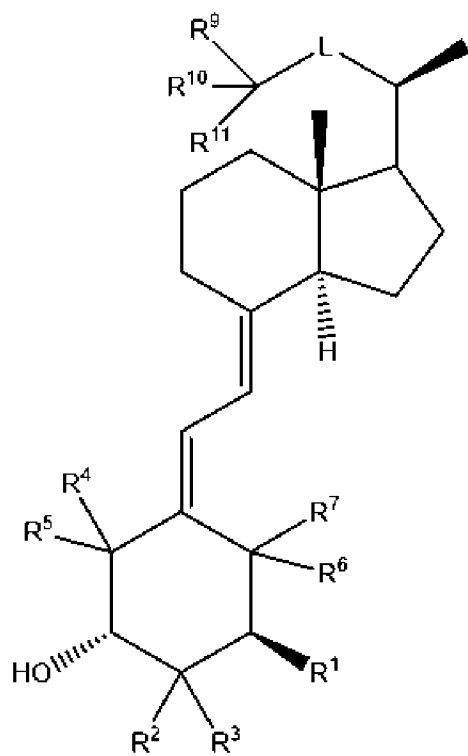
163. Фармацевтический состав по варианту осуществления 162, отличающийся тем,

что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль; а витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

164. Фармацевтический состав по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

165. Фармацевтический состав по варианту осуществления 165, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

166. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 162-165, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение, имеющее формулу (II):



(II),

где:

R^1 представляет собой H или OH;

каждый из R^2 и R^3 представляет собой H; или

R^2 представляет собой $O-R^{2A}$; и R^3 представляет собой H; или

R^2 и R^3 вместе образуют группу $=CH_2$;

R^{2A} представляет собой $-C_{1-4}$ алкилен-OH;

каждый из R^4 и R^5 представляет собой H; или

R^4 и R^5 вместе образуют группу $=CH_2$;

каждый из R^6 и R^7 представляет собой H; или

R^6 и R^7 вместе образуют группу $=CH_2$;

L представляет собой $-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-$

$\text{CH}(\text{R}^{12})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, где R^{12} представляет собой H или OH;

R^9 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{10} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{11} представляет собой H или OH;

или, в альтернативном варианте, R^9 и R^{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-4} циклоалкильное кольцо; и R^{11} представляет собой H.

167. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 162-166, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальципотриол или максакальцитол или их фармацевтически приемлемую соль.

168. Фармацевтический состав по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой кальципотриол.

169. Фармацевтический состав по варианту осуществления 163, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой максакальцитол.

170. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 164-169, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,05% до около 3,0% или от около 0,05% до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

171. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 164-169, отличающийся тем, что состав содержит около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

172. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 163-171, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,0001% масс./масс. до около 0,01% масс./масс. аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

173. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 163-171, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

174. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 163-171,

отличающийся тем, что состав содержит от около 0,0001% масс./масс. до около 0,01% масс./масс. или от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

175. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 163-171, отличающийся тем, что состав содержит около 0,005% масс./масс. аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

176. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 162-175, отличающийся тем, что состав представляет собой лосьон.

177. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 162-176, отличающийся тем, что состав представляет собой эмульсию типа «масло в воде».

178. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 162-177, отличающийся тем, что состав дополнительно содержит масляный компонент и эмульгирующий или стабилизирующий компонент.

179. Фармацевтический состав по варианту осуществления 178, отличающийся тем, что вода составляет от около 5% до около 90%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60% или от около 20% до около 50% по массе фармацевтического состава.

180. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 178-179, отличающийся тем, что масляный компонент составляет от около 5% до около 90%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50% или от около 5% до около 40% по массе фармацевтического состава.

181. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 178-180, отличающийся тем, что эмульгирующий или стабилизирующий компонент составляет от около 1% до около 30% или от около 5% до около 25% по массе фармацевтического состава.

182. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 178-180, дополнительно содержащий компонент растворителя для растворения руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

183. Фармацевтический состав по варианту осуществления 182, отличающийся тем, что компонент растворителя составляет от около 5% до около 20%, от около 2% до около 30%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20% или от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава.

184. Фармацевтический состав по любому из вариантов осуществления 163-183, отличающийся тем, что состав имеет рН от около 6,0 до около 8,0, от около 6,5 до около 7,5 или от около 6,5 до около 7,0.

185. Фармацевтический состав по варианту осуществления 184, отличающийся тем, что рН состава доводят с помощью троламина.

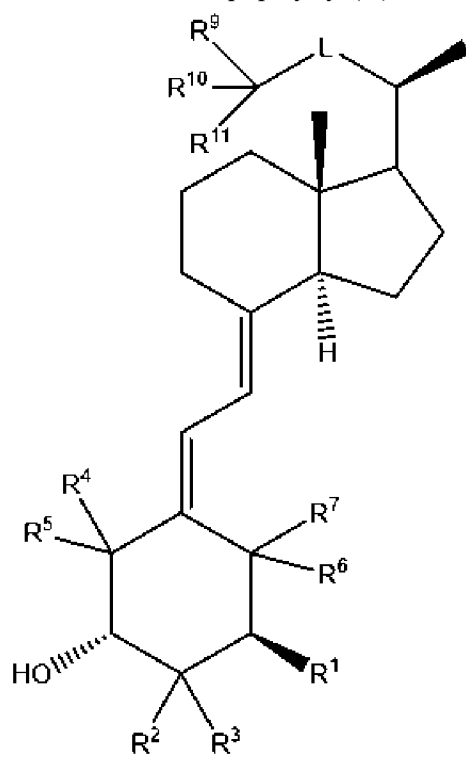
186. Способ лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий местное применение на пораженном участке пациента (а) ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и (b) витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли.

187. Способ по варианту осуществления 186, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль; а витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

188. Способ по варианту осуществления 187, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

189. Способ по варианту осуществления 187, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

190. Способ по любому из вариантов осуществления 187-189, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение, имеющее формулу (II):



где:

R^1 представляет собой H или OH;

каждый из R^2 и R^3 представляет собой H; или

R^2 представляет собой $O-R^{2A}$; и R^3 представляет собой H; или

R^2 и R^3 вместе образуют группу $=CH_2$;

R^{2A} представляет собой $-C_{1-4}$ алкилен-OH;

каждый из R^4 и R^5 представляет собой H; или

R^4 и R^5 вместе образуют группу $=CH_2$;

каждый из R^6 и R^7 представляет собой H; или

R^6 и R^7 вместе образуют группу $=CH_2$;

L представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{12})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{12})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{12})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, где R^{12} представляет собой H или OH;

R^9 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{10} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{11} представляет собой H или OH;

или, в альтернативном варианте, R^9 и R^{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-4} циклоалкильное кольцо; и R^{11} представляет собой H.

191. Способ по любому из вариантов осуществления 187-189, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальцитриол или максакальцитол или их фармацевтически приемлемую соль.

192. Способ по варианту осуществления 187, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой кальцитриол.

193. Способ по варианту осуществления 187, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой максакальцитол.

194. Способ по любому из вариантов осуществления 187-193, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой аутоиммунное или воспалительное кожное заболевание.

195. Способ по любому из вариантов осуществления 187-193, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой ассоциированное с Th1 или Th17 кожное заболевание.

196. Способ по любому из вариантов осуществления 187-193, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией.

197. Способ по любому из вариантов осуществления 187-193, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано Defb4, S100a12 или Serpinb4.

198. Способ по любому из вариантов осуществления 187-193, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано филаггринос/FLG, лорицином/LOR, IL-31, TSLP, CAMP, CCL17, CCL22, DefB4a, интерфероном-гамма, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-33, IL-4 или TNFSF18.

199. Способ по любому из вариантов осуществления 187-193, отличающийся тем, что кожное заболевание выбрано из псориаза, атопического дерматита, алопеции, витилиго, синдрома Рейтера, красного волосистого питириаза, простого буллезного эпидермолиза, ладонно-подошвенной кератодермии, врожденной пахионихии, множественной стеатоцистомы, кожного красного плоского лишая, кожной T-клеточной лимфомы, гнойного гидраденита, контактного дерматита и ихтиоза.

200. Способ по любому из вариантов осуществления 187-193, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой розацеа, псориатический артрит, кожный

фиброз, кольцевидную склеродермию, невус Шпиц, дерматофитоз или обыкновенные угри.

201. Способ по любому из вариантов осуществления 187-200, отличающийся тем, что существует синергетический эффект между ингибитором JAK1/2 или его фармацевтически приемлемой солью и аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью.

202. Способ по любому из вариантов осуществления 187-201, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют по меньшей мере один раз в день.

203. Способ по любому из вариантов осуществления 187-201, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют по меньшей мере два раза в день.

204. Способ по любому из вариантов осуществления 187-203, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют одновременно.

205. Способ по любому из вариантов осуществления 187-203, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют последовательно.

206. Способ по любому из вариантов осуществления 187-205, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде отдельных составов.

207. Способ по любому из вариантов осуществления 187-204, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде одного состава.

208. Способ по варианту осуществления 206, отличающийся тем, что каждый из ингибитора JAK1/2 или его фармацевтически приемлемой соли и аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли применяют в виде местного состава.

209. Способ по варианту осуществления 207, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в одном местном составе.

210. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что каждый местный состав представляет собой мазь, крем или лосьон.

211. Способ по варианту осуществления 209, отличающийся тем, что единичный местный состав представляет собой мазь, крем или лосьон.

212. Способ по варианту осуществления 211, отличающийся тем, что единичный местный состав представляет собой крем или лосьон.

213. Способ по варианту осуществления 211, отличающийся тем, что единичный местный состав представляет собой кремный состав.

214. Способ по любому из вариантов осуществления 211-213, отличающийся тем,

что единичный местный состав имеет рН от около 6,0 до около 8,0, от около 6,5 до около 7,5 или от около 6,5 до около 7,0.

215. Способ по любому из вариантов осуществления 187-214, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического средства.

216. Способ по варианту осуществления 215, отличающийся тем, что дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид.

217. Способ по варианту осуществления 216, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой бетаметазона дипропионат.

ПРИМЕРЫ

Заявляемый предмет изобретения будет более подробно описан с помощью конкретных примеров. Следующие ниже примеры предложены в иллюстративных целях и никоим образом не подразумевают ограничения заявляемого предмета изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые можно менять или модифицировать с получением по существу таких же результатов.

Статистический анализ *in vitro* экспериментов проводили с помощью программного обеспечения GraphPad prism (версия 7), используя критерий Краскела - Уоллиса и *U*-критерий Манна - Уитни. Экспрессию генов анализировали с помощью программного обеспечения для геномного анализа Partek Flow и программного обеспечения Subio Platform v1.22.5266, используя *t*-критерий Уэлча. Доверительные интервалы были определены как 95%. $P < 0,05$ считали «значимым» (*), $p < 0,01$ - «высокозначимым» (**). Пути KEGG картировали на дифференциально экспрессируемые гены, используя DAVID v6.8 (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery).

Пример 1. *In vitro* анализ JAK-киназы

Ингибиторы JAK1, которые можно использовать для лечения заболеваний или нарушений, связанных с цитокинами, исследуют в отношении ингибирующей активности JAK-мишеней в соответствии со следующим *in vitro* анализом, описанным в Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, 269, 94-104. Каталитические домены JAK1 человека (а.к. 837-1142), JAK2 (а.к. 828-1132) и JAK3 (а.к. 781-1124) с N-концевым His-тегом экспрессируют, используя бакуловирус в клетках насекомых, и очищают. Каталитическую активность JAK1, JAK2 или JAK3 анализировали путем измерения фосфорилирования биотинилированного пептида. Фосфорилированный пептид выявляли с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). IC₅₀ соединений измеряли для каждой киназы в 40 мкл реакциях, содержащих фермент, АТФ и 500 нМ пептид в 50 мМ Трис (рН 7,8) буфере с 100 мМ NaCl, 5 мМ ДТТ и 0,1 мг/мл (0,01%) БСА. Для 1 мМ измерений IC₅₀ концентрация АТФ в реакциях составляет 1 мМ. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем останавливали с помощью 20 мкл 45 мМ ЭДТА, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 в аналитическом буфере (Perkin Elmer, Boston, MA). Связывание с антителом, меченным европием, происходит в течение 40 минут, а сигнал HTRF измеряли на планшет-ридере Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Соединения из

таблицы 1 исследовали в этом анализе, и было показано, что они имеют значения IC_{50} , указанные в таблице 1.

Пример 2: *Ex vivo* эксперимент по кожной фармакодинамике для комбинации ингибитора JAK и аналога витамина D3.

Материалы и методы

Фармакодинамический анализ, описанный в настоящем изобретении, включает аналогичную парадигму для того, чтобы вызвать ответы Th1, Th2 и Th17, что и парадигма для того, чтобы вызвать ответ TH17, опубликованная Susan H. Smith, et al., Development of a Topical Treatment for Psoriasis Targeting ROR γ : From Bench to Skin. PlosOne. Published: February 2016, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Эту парадигму использовали, чтобы оценить терапевтический потенциал активных соединений в местных составах для дерматологических заболеваний (т. е. псориаза, витилиго и алопеции).

Свежесрезанную здоровую кожу человека после косметической операции по уменьшению объема можно обработать дерматомом до приблизительной толщины 750 ± 100 мкм, используя дерматом Integra[®]. Затем обработанную дерматомом кожу можно дополнительно нарезать на 7 мм биопсии для базолатерального или местного дозирования, тщательно избегая участков переменной толщины или исчерченности. Биопсии помещают в 6,5 мм проницаемые мембранные вкладыши Transwell[®] для базолатерального или местного дозирования. Человеческую кожу помещают во вкладыши Transwell[®], роговым слоем вверх, с небольшим объемом коллагена между базальной дермалью и проницаемой мембраной. Схематическое представление вкладыша Transwell[®] показано на **Фиг. 4**. Полномасштабный эксперимент проводили с 8 индивидуальными донорами кожи, n=4 для базолатерального дозирования; или 2 индивидуальными донорами кожи для местного дозирования. Можно использовать одного донора на комбинацию ингибитора JAK и аналога витамина D3 в необходимых концентрациях в соответствии с методом А для базолатерального дозирования или методом В для местного дозирования.

Метод А (базолатеральное дозирование)

Используют проницаемые вкладыши Transwell[®] (n=4 на обработку) со средней площадью поверхности приблизительно $0,33 \text{ см}^2$ и объемом 0,5 мл.

Кожу, полученную, как описано в данном документе, помещают во вкладыши Transwell[®], роговым слоем вверх, с небольшим объемом коллагена между базальной дермалью и проницаемой мембраной.

Базальные камеры заполняют 0,5 мл культуральной среды и добавляют в среду препарат (ингибитор JAK и/или аналог витамина D3) в указанной конечной концентрации для предварительной обработки в увлажненном инкубаторе в течение ночи при $37 \text{ }^\circ\text{C}$ (прибл. 16 часов).

На следующий день содержимое базальных камер из каждого вкладыша аспирировали с помощью вакуума и замещали 0,5 мл предварительно нагретой (прибл. $37 \text{ }^\circ\text{C}$) среды для кератинизации, содержащей исследуемое соединение и свежий

стимулирующий коктейль.

Культуры можно хранить в увлажненном инкубаторе с температурой 37 °С.

Тканевые эксплантаты можно собирать через 24 часа после стимуляции. Половину ткани помещают в RNeasy Lysis Buffer для анализа выработки цитокинов посредством РВ-кПЦР.

Гомогенизация ткани: пробирки с тканью помещали в гомогенизатор Omni и проводили 3 цикла в течение 30 с при 5 м/с с 10 с установленным перерывом. Гомогенизацию повторяли 4 раза, всего 12 циклов, с 1 мин и 30 с на льду между каждым циклом для охлаждения образца. После конечного цикла пробирки с тканью охлаждали на льду в течение такого же времени.

РВ-ПЦР проводили на образцах в двух повторах на стандартной программе для РВ-кПЦР Applied Biosystems Quant 6 с порогом в 40 циклов, используя GAPDH как ген «домашнего хозяйства».

Соответствующие концентрации ингибитора JAK и/или аналога витамина D3 можно определить на основании IC₅₀ соединений. Например, ингибитор JAK руксолитиниб имеет IC₅₀ 50 нМ в отношении ингибирования стимулированной IL-23 выработки IL-22 в человеческих Т-клетках и IC₅₀ 281 нМ в анализе индуцированного ТРО цельной крови человека фосфорилирования STAT3 (Fridman, et al., *J Invest Dermatol*, 2011 Sep;131(9):1838-44 (PMID: 21677670); и Fridman, et al., *J Immunol*, 2010 May 1;184(9):5298-307 (PMID: 20363976). Аналогично, такальцитол, кальципотриол и максакальцитол снижали пролиферацию линии клеток кератиноцитов зависимым от концентрации образом с IC₅₀ около 10-100 нМ (Takahashi, et al., *J Dermatol Sci*, 2003 Feb;31(1):21-8 (PMID: 12615360)). Концентрации ниже (до 0) и выше концентраций IC₅₀ можно использовать для ингибитора JAK (например, руксолитиниба, делгоцитиниба и т. д.) и аналога витамина D3 (например, такальцитола, кальципотриола и максакальцитола).

Метод В (местное дозирование)

Используют проницаемые вкладыши Transwell® (n=4 на обработку) со средней площадью поверхности приблизительно 0,33 см² и объемом 0,5 мл.

Кожу, полученную, как описано в данном документе, помещают во вкладыши Transwell®, роговым слоем базолатерально, с небольшим объемом коллагена между базальной дермальной тканью и проницаемой мембраной.

Базальные камеры наполняют 0,5 мл культуральной среды. Препарат (ингибитор JAK и/или аналог витамина D3) наносят местно на верхнюю сторону обработанной дерматомом кожи (~18 мкл/см²) для предварительной обработки в течение 16 или 24 ч в увлажненном инкубаторе в течение ночи при 37 °С.

На следующий день содержимое базальных камер из каждого вкладыша аспирировали с помощью вакуума. Среду замещали 0,5 мл предварительно нагретой (прибл. 37 °С) среды для кератинизации, содержащей свежий стимулирующий коктейль.

Культуры можно хранить в увлажненном инкубаторе с температурой 37 °С.

Тканевые эксплантаты можно собирать через 24 часа после стимуляции. Половину ткани помещают в RNeasy Lysis Buffer для анализа выработки цитокинов посредством РВ-кПЦР.

Гомогенизация ткани: пробирки с тканью помещали в гомогенизатор Omni и проводили 3 цикла в течение 30 с при 5 м/с с 10 с установленным перерывом. Гомогенизацию повторяли 4 раза, всего 12 циклов, с 1 мин и 30 с на льду между каждым циклом для охлаждения образца. После конечного цикла пробирки с тканью охлаждали на льду в течение такого же времени.

РВ-ПЦР проводили на образцах в двух повторах на стандартной программе для РВ-кПЦР Applied Biosystems Quant 6 с порогом в 40 циклов, используя GAPDH как ген «домашнего хозяйства».

Руксолитиниб и кальцитриол - базолатеральное дозирование (метод А)

Эксперименты проводили, как описано выше в разделе Материалы и методы (метод А) примера 2 для фосфата руксолитиниба и кальцитриола. Перечень условий обработки для доноров 2 и 3 со стимуляцией Th1 или Th17 с добавлением фосфата руксолитиниба (в расчете на свободное основание) и/или кальцитриола приведен в таблицах 2 и 3, соответственно.

Таблица 2

Донор 2			
	Кальцитриол (нМ)	Руксолитиниб (нМ)	Стимуляция
a	0	0	Нет
b	0	0	Th1
c	2250	0	Th1
d	750	0	Th1
e	250	0	Th1
f	83,3	0	Th1
g	27,8	0	Th1
h	0	500	Th1
i	0	166,7	Th1
j	0	55,6	Th1
k	0	18,5	Th1
l	2250	500	Th1
m	2250	18,5	Th1
n	750	166,7	Th1
o	750	55,6	Th1
p	250	166,7	Th1
q	250	55,6	Th1
r	83,3	166,7	Th1
s	83,3	55,6	Th1

t	27,8	500	Th1
---	------	-----	-----

Таблица 3

Донор 3			
	Кальципотриол (нМ)	Руксолитиниб (нМ)	Стимуляция
a	0	0	Нет
b	0	0	Th17
c	2250	0	Th17
d	750	0	Th17
e	250	0	Th17
f	83,3	0	Th17
g	27,8	0	Th17
h	0	500	Th17
i	0	166,7	Th17
j	0	55,6	Th17
k	0	18,5	Th17
l	2250	500	Th17
m	2250	18,5	Th17
n	750	166,7	Th17
o	750	55,6	Th17
p	250	166,7	Th17
q	250	55,6	Th17
r	83,3	166,7	Th17
s	83,3	55,6	Th17
t	27,8	500	Th17

Примечание: после солюбилизации каждого из исследуемых соединений в 100% ДМСО при 1000X, маточные растворы хранили при -20 °С.

Количественно определяли уровни биомаркеров, таких как IL-22, CXCL10 и MMP12, в отношении исследуемых соединений и их комбинаций и рассчитывали кратность изменения генной экспрессии в сравнении с необработанным контролем. Неожиданно комбинации кальципотриола и руксолитиниба продемонстрировали синергетические эффекты в отношении снижения уровней IL-22, CXCL10 и MMP12, как показано на **Фиг. 1-3**. Например, исследуемые комбинации значительно снижали уровень IL-22, при этом такой эффект снижения является статистически значимым. Исследуемые комбинации также эффективно снижали уровень CXCL10, при этом такой эффект снижения является статистически значимым. Исследуемые комбинации эффективно снижали уровень MMP12, при этом такой эффект снижения является статистически значимым. Эти результаты

являются неожиданными по нескольким причинам. Одна причина состоит в том, что в данной области техники общеизвестно, что основным источником витамина D у людей является кожный синтез в присутствии солнечного света и на сегодняшний день противовоспалительную эффективность ингибиторов JAK при кожных заболеваниях не связывали с географической локацией или воздействием солнечного света. Другой причиной является то, что клиническая эффективность аналогов витамина D3 считается обусловленной, главным образом, их способностью нормализовать гиперпролиферацию кератиноцитов и модуляцию эпидермальной дифференцировки, при этом эти механизмы не зависят от воспалительных цитокинов, использующих путь JAK. Смотрите Hu *et al.* “Reciprocal role of vitamin D receptor on β -catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation” J Steroid Biochem Mol Biol. 2014 Oct;144 Pt A:237-41, PMID: 24239508, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Кроме того, недавнее исследование псориаза показало, что биопсии кожи от пациентов с псориазом, которых лечили местным кальцитриолом, демонстрируют значительное снижение CD8(+) IL-17(+) T-клеток, но изменение частоты IL-22(+) или IFN- γ (+) клеток в псориазных поражениях не наблюдалось. Смотрите Dyring-Andersen *et al.* “The Vitamin D Analogue Calcipotriol Reduces the Frequency of CD8+ IL-17+ T Cells in Psoriasis Lesions. Scand J Immunol” 2015 Jul;82(1):84-91, PMID: 25904071, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Следовательно, неожиданно обнаружить синергетический эффект между кальцитриолом и руксолитинибом в снижении уровней IL-22, CXCL10 и MMP12.

Кроме того, также количественно определяли уровни других генных маркеров в отношении исследуемых соединений (руксолитиниба и кальцитриола) и их комбинаций. Абсолютную кратность изменения генной экспрессии рассчитывали в сравнении с необработанным контролем. **На Фиг. 6А-6В** показано, что комбинации кальцитриола и руксолитиниба вызывали абсолютную кратность изменения > 2 или > 4 для определенных генов в сравнении с необработанным контролем (белый цвет указывает на абсолютную кратность изменения < 2 , серый цвет указывает на абсолютную кратность изменения > 2 , а черный цвет указывает на абсолютную кратность изменения > 4). Из генов, имеющих наибольшую абсолютную кратность изменения, гены барьерной функции (филаггрин/FLG и лорицин/LOR) вовлечены в многие дерматологические заболевания; IL-31 и TSLP вовлечены в зуд, преобладающий при многих дерматологических заболеваниях, а CAMP и DefB4 представляют собой противомикробные пептиды с включением кожных заболеваний с барьерными нарушениями (которые могут повышать риск инфекции).

Руксолитиниб и максакальцитол - базолатеральное дозирование (метод А)

Эксперименты проводили, как описано выше в разделе Материалы и методы (метод А) примера 2 для фосфата руксолитиниба и максакальцитола. Перечень условий обработки для доноров 2 и 3 со стимуляцией Th1 или Th17 с добавлением фосфата руксолитиниба (в расчете на свободное основание) и/или максакальцитола приведен в таблицах 4 и 5, соответственно.

Таблица 4

	Руксолитиниб (нМ)	Максакальцитол (нМ)	Стимуляция
a	0	0	Нет
b	0	0	Th1
c	18,519	0	Th1
d	6,173	0	Th1
e	0	0	Th1
f	0	0	Th1
g	0	540	Th1
h	0	0	Th1
i	18,519	0	Th1
j	18,519	0	Th1
k	18,519	240	Th1
l	18,519	0	Th1
m	6,173	0	Th1
n	6,173	0	Th1
o	6,173	240	Th1
p	6,173	0	Th1

Таблица 5

	Руксолитиниб (нМ)	Максакальцитол (нМ)	Стимуляция
a	0	0	Нет
b	0	0	Th17
c	18,519	0	Th17
d	6,173	0	Th17
e	0	0	Th17
f	0	0	Th17
g	0	540	Th17
h	0	0	Th17
i	18,519	0	Th17
j	18,519	0	Th17
k	18,519	240	Th17
l	18,519	0	Th17
m	6,173	0	Th17
n	6,173	0	Th17

o	6,173	240	Th17
p	6,173	0	Th17

Примечание: после солюбилизации каждого из исследуемых соединений в 100% ДМСО при 1000X, маточные растворы хранили при -20 °С.

Количественно определяли уровни биомаркеров, таких как IL-22 и CXCL10, в отношении исследуемых соединений и их комбинаций и рассчитывали кратность изменения генной экспрессии в сравнении с необработанным контролем. Неожиданно комбинации максакальцитола и руксолитиниба продемонстрировали синергетические эффекты в отношении снижения уровней IL-22 и CXCL10, как показано на **Фиг. 7А-7В**.

Руксолитиниб и кальципотриол - местное дозирование (метод В)

Водные растворы фосфата руксолитиниба и кальципотриола, отдельно или в комбинации (смотрите таблицу 6), готовили, используя фосфат руксолитиниба и кальципотриол в соответствии со следующей процедурой:

(i) Сначала добавляли БГТ к транскутолу Р в желтой дюрановой пробирке и перемешивали при 500 об/мин до визуально определяемой гомогенности.

(ii) Раствор с этапа (i) добавляли к остальным эксципиентам полярной фазы в желтой дюрановой пробирке и перемешивали с помощью магнитной мешалки при 500 об/мин до визуально определяемой гомогенности.

(iii) Фосфат руксолитиниба добавляли в полярную фазу с этапа (ii) и перемешивали в течение 5 мин при 500 об/мин, при этом фосфат руксолитиниба полностью не растворялся на этом этапе.

(iv) В суспензии с этапа (iii) доводили рН до рН 6,5-7,0 с помощью троламина, а фосфат руксолитиниба полностью растворялся во время этого этапа.

(v) Моногидрат кальципотриола добавляли в полярную фазу с этапа (iv) и перемешивали при 500 об/мин при 65°C в течение 1 часа, затем при температуре лаборатории в течение ночи для растворения.

(vi) Достаточное количество дополняли водой до 100%.

Таблица 6

Компонент	Носитель	Руксолитиниб 1,5% масс./масс. + кальципотриол, 0,005% (масс./масс.)	Руксолитиниб 0,75% масс./масс. + кальципотриол, 0,005% (масс./масс.)	Кальципотриол, 0,005% (масс./масс.)	Руксолитиниб, 1,5% (масс./масс.)	Руксолитиниб, 0,75% (масс./масс.)
Руксолитиниба фосфат	-	1,982	0,99	-	1,982	0,99
Моногидрат кальципотриола	-	0,0052	0,0052	0,0052	-	-
Вода	57,00	55,00	56,00	57,00	55,00	56,00

Транскутол Р	27,50	27,50	27,50	27,50	27,50	27,50
ПЭГ 400	6,50	6,50	6,50	6,50	6,50	6,50
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
БГА	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Полиоксил 35 касторовое масло	5,30	5,30	5,30	5,30	5,30	5,30
Фосфорная кислота	До рН	До рН	До рН	До рН	До рН	До рН
Троламин	6,5-7,0	6,5-7,0	6,5-7,0	6,5-7,0	6,5-7,0	6,5-7,0
2-ое добавление воды	в достат очном количе стве	в достат очном количе стве	в достат очном количе стве	в достат очном количе стве	в достат очном количе стве	в достат очном количе стве
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Водные растворы, приведенные в таблице 6, исследовали, как описано выше в разделе Материалы и методы (**метод В**) примера 2 для фосфата руксолитиниба и кальципотриола. Перечень условий обработки для доноров 1 и 2 со стимуляцией Th1 или Th17 с добавлением фосфата руксолитиниба (в расчете на свободное основание) и/или кальципотриола приведен в таблицах 7 и 8, соответственно.

Таблица 7

Донор 1				
	Руксолитиниб (масс./масс.)	Кальципотриол (масс./масс.)	Стимуляция	Время предварительной обработки
a	0	0	Нет	16 ч
b	0	0	Th1	16 ч
c	1,5%	0	Th1	16 ч
d	0,75%	0	Th1	16 ч
e	0	0,005%	Th1	16 ч
f	0	0,005%	Th1	16 ч
g	1,5%	0,005%	Th1	16 ч
h	0,75%	0,005%	Th1	16 ч
i	0	0	Нет	24 ч
j	0	0	Th1	24 ч
k	1,5%	0	Th1	24 ч

l	0,75%	0	Th1	24 ч
m	0	0,005%	Th1	24 ч
n	0	0,005%	Th1	24 ч
o	1,5%	0,005%	Th1	24 ч
p	0,75%	0,005%	Th1	24 ч

Таблица 8

Донор 2				
	Руксолитиниб (масс./масс.)	Кальципотриол (масс./масс.)	Стимуляция	Время предварительной обработки
a	0	0	Нет	16 ч
b	0	0	Th17	16 ч
c	1,5%	0	Th17	16 ч
d	0,75%	0	Th17	16 ч
e	0	0,005%	Th17	16 ч
f	0	0,005%	Th17	16 ч
g	1,5%	0,005%	Th17	16 ч
h	0,75%	0,005%	Th17	16 ч
i	0	0	Нет	24 ч
j	0	0	Th17	24 ч
k	1,5%	0	Th17	24 ч
l	0,75%	0	Th17	24 ч
m	0	0,005%	Th17	24 ч
n	0	0,005%	Th17	24 ч
o	1,5%	0,005%	Th17	24 ч
p	0,75%	0,005%	Th17	24 ч

Количественно определяли уровни биомаркеров, таких как S100a12, Defb4, Serpinb4, MMP12, IL-22 и CXCL10, в отношении исследуемых соединений и их комбинаций и рассчитывали кратность изменения генной экспрессии в сравнении с необработанным контролем (Фиг. 8А-8С и Фиг. 9А-9С). Неожиданно кальципотриол и руксолитиниб, объединенные в наносимом местно водном растворе, демонстрировали синергетические эффекты в снижении уровней S100a12, Defb4, Serpinb4 и MMP12, как показано на Фиг. 8А-8С и Фиг. 9А. S100a12 является важным маркером активности псориазического заболевания (Wilsmann-Theis, D, et al., J Eur Acad Dermatol Venereol, 30(7):1165-70 (2016); doi: 10.1111/jdv.13269). Defb4 кодирует бета-дефензин человека 2(hBD2), противомикробный пептид, который играет важную роль в воспалительных процессах в

коже и важен для патогенеза псориаза (Johansen C, et al., J Invest Derm, 136(8):1608-1616 (2016); doi: 10.1016/j.jid.2016.04.012). Serpinb4 способствует воспалению у пациентов с хроническими кожными заболеваниями, включая атопический дерматит (Sivaprasad, U, et al., J Invest Derm 135(1):160-169 (2015); DOI:10.1038/jid.2014.353). Эти результаты являются неожиданными по нескольким причинам. Одна причина состоит в том, что в данной области техники общеизвестно, что основным источником витамина D у людей является кожный синтез в присутствии солнечного света и на сегодняшний день противовоспалительную эффективность ингибиторов JAK при кожных заболеваниях не связывали с географической локацией или воздействием солнечного света. Другой причиной является то, что клиническая эффективность аналогов витамина D3 считается обусловленной, главным образом, их способностью нормализовать гиперпролиферацию кератиноцитов и модуляцию эпидермальной дифференцировки, при этом эти механизмы не зависят от воспалительных цитокинов, использующих путь JAK. Следовательно, неожиданно обнаружить синергетический эффект между кальципотриолом и руксолитинибом в снижении уровней S100a12, Defb4, Serpinb4 и MMP12. Кальципотриол и руксолитиниб, объединенные в наносимом местно водном растворе, также снижали экспрессию генов IL-22 и CXCL10 (Фиг. 9В-9С); при этом высокий уровень руксолитиниба в водных растворах (0,75% и 1,5%) также оказывал сильный эффект на генную экспрессию, затрудняя оценку синергии при местном нанесении, хотя такая синергия наблюдается при более низких концентрациях при базолатеральном нанесении (метод А).

Пример 3: Способы получения кремов руксолитиниба и получения комбинированных кремов руксолитиниба и кальципотриола.

Способы получения кремов руксолитиниба (составы №1, №2, №4 и №5), содержащих 1,5% масс./масс. руксолитиниба в расчете на свободное основание, и получения комбинированных кремов руксолитиниба и кальципотриола (составы №3 и №6), содержащих 1,5% масс./масс. руксолитиниба в расчете на свободное основание и 50 микрограмм/г кальципотриола, описаны в данном документе.

В случае получения комбинированных кремов руксолитиниба и кальципотриола руксолитиниб был включен в водной фазе, а кальципотриол сначала растворяли в среднецепочечных триглицеридах, а потом добавляли в эмульсию типа «масло в воде». Подробности этапов получения являются следующими:

1. Получение 1 мг/г раствора кальципотриола в среднецепочечных триглицеридах. Кальципотриол растворяли в среднецепочечных триглицеридах при 1 мг/г посредством нагревания при около 60 °С. Когда кальципотриол полностью растворялся, нагревание прекращали. Полученный маточный раствор накрывали алюминиевой фольгой для защиты от света.

2. Получение водной фазы. Очищенную воду, ЭДТА-динатрий, низкомолекулярный ПЭГ и фосфат руксолитиниба смешивали вместе в соответствии с их массовыми процентами, описанными в таблице 10, а полученную смесь нагревали от около 55°С до около 60°С с перемешиванием для растворения ЭДТА-динатрия и руксолитиниба с

образованием водной фазы.

3. Получение парабенной фазы. Метилпарабен и пропилпарабен добавляли к пропиленгликолю в соответствии с их массовыми процентами, описанными в таблице 10, с образованием смеси. Полученную смесь нагревали от около 55°C до около 60°C с перемешиванием для растворения метилпарабена и пропилпарабена с образованием парабенной фазы.

4. Получение фазы ксантановой камеди. Ксантановую камедь смешивали с пропиленгликолем в соответствии с их массовыми процентами, описанными в таблице 10, полученную смесь нагревали от около 55°C до около 60°C с образованием фазы ксантановой камеди в форме дисперсии.

5. Получение масляной фазы. Белый вазелин, летучее минеральное масло, глицеринстеарат SE, цетиловый спирт, стеариловый спирт, диметикон, среднецепочечные триглицериды и полисорбат 20 смешивали в соответствии с их массовыми процентами, описанными в таблице 10, полученную смесь нагревали от около 65°C до около 68°C с перемешиванием, пока все эксципиенты не расплавились с образованием масляной фазы.

6. Водную фазу нагревали от около 65°C до около 68°C с перемешиванием при около 600-800 об/мин.

7. В нагретую водную фазу переносили парабенную фазу в соответствии с процентным содержанием, описанным в таблице 10, а полученную смесь хорошо перемешивали и поддерживали при от около 65°C до около 68 °C, при этом скорость перемешивания поддерживали на около 600-800 об/мин.

8. В смесь водной фазы и парабенной фазы переносили фазу ксантановой камеди в соответствии с процентным содержанием, описанным в таблице 10, а полученную смесь хорошо перемешивали и поддерживали при от около 65°C до около 68 °C, при этом скорость перемешивания поддерживали на около 600-800 об/мин.

9. Получение эмульсии типа «масло в воде». В смесь водной фазы, парабенной фазы и фазы ксантановой камеди переносили масляную фазу в соответствии с процентным содержанием, описанным в таблице 10. Полученную смесь хорошо перемешивали и поддерживали при от около 65°C до около 68 °C, при этом скорость перемешивания поддерживали на около 600-800 об/мин для образования эмульсии типа «масло в воде».

10. Эмульсию типа «масло в воде» охлаждали до от около 38°C до около 40 °C.

11. В охлажденную эмульсию типа «масло в воде» добавляли феноксизтанол в соответствии с процентным содержанием, описанным в таблице 10. Температуру полученной смеси поддерживали при от около 38°C до около 40 °C, при этом скорость перемешивания поддерживали на около 600-800 об/мин.

В случае комбинированных кремов руксолитиниба и кальципотриола (составы №3 и №6) раствор кальципотриола в среде, содержащей среднецепочечные триглицериды и летучее минеральное масло, добавляли в эмульсию типа «масло в воде» в соответствии с процентным содержанием, описанным в таблице 10. Полученную смесь поддерживали при от около 38°C до около 40 °C, при этом скорость перемешивания поддерживали на около

ен	бный консервант						
		<u>Фаза ксантановой камеди</u>					
Пропиленгликоль	Растворитель	5	5	5	5	5	5
Ксантановая камедь	Стабилизирующие средства	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
		<u>Масляная фаза</u>					
Белый петролатум	Окклюзионное средство	7	7	7	7	7	7
Легкое минеральное масло	Смягчительное средство	2	2	2	2	2	2
Глицеринстегарат SE	Эмульгатор	3	3	3	3	3	3
Цетиловый спирт	Повышающее жесткость средство	3	3	3	3	3	3
Стеариловый спирт	Повышающее жесткость средство	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Диметикон	Смягчительное средство; защитное средство для кожи	1	1	1	1	1	1
Среднецепочечные триглицериды	Смягчительное средство	2	2	2	2	2	2
Полисорбат 20	Эмульгатор	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
		<u>Добавление в эмульсию типа «масло в воде» при более низкой температуре (38-40 °C)</u>					

Феноксизтанол	Противомикробный консервант	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Кальципотриол в среднецепочечных триглицеридах (1 мг/г)	Активный ингредиент	0	0	5	0	0	5
Среднецепочечные триглицериды	Смягчительное средство	5	5	0	5	5	0
Легкое минеральное масло	Смягчительное средство	2	2	2	2	2	2

Таблица 10. Массовые проценты фосфата руксолитиниба, кальципотриола и эксципиентов для составов от №1 до №6.

Ингредиент	№ 1 (% масс./ масс.)	№ 2 (% масс./ масс.)	№ 3 (% масс./ масс.)	№ 4 (% масс./ масс.)	№ 5 (% масс./ масс.)	№ 6 (% масс./ масс.)
Руксолитиниба фосфат	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98
Кальципотриол	0	0	0,005	0	0	0,005
Очищенная вода	55,42	53,42	55,42	55,42	53,42	55,42
Динатрия ЭДТА	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
ПЭГ300	7	7	7	0	0	0
ПЭГ400	0	0	0	7	7	7
Пропиленгликоль	6,5	8,5	6,5	6,5	8,5	6,5
Метилпарабен	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Пропилперобен	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Ксантановая камедь	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Белый петролатум	7	7	7	7	7	7

Легкое минеральное масло	4	4	4	4	4	4
Глицеринстеарат SE	3	3	3	3	3	3
Цетиловый спирт	3	3	3	3	3	3
Стеариловый спирт	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Диметикон	1	1	1	1	1	1
Среднецепочечные триглицериды	7,0	7,0	6,995	7,0	7,0	6,995
Полисорбат 20	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Феноксиэтанол	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Кремовые формы составов от №1 до №6 соответствуют показанным на **Фиг. 5**. Кремовые составы от №1 до №3 содержали 7,0% масс./масс. ПЭГ300; тогда как кремовые составы от №4 до №6 содержали 7,0% масс./масс. ПЭГ400. Содержание пропиленгликоля в кремовых составах №1, №3, №4 и №6 составляло 6,5 масс./масс., тогда как содержание пропиленгликоля в кремовых составах №2 и №5 составляло 8,5 масс./масс. Содержание руксолитиниба составляло 1,5 масс./масс. в расчете на свободное основание во всех кремовых составах от №1 до №6. Составы №3 и №6 представляют собой комбинированные кремы руксолитиниба и кальципотриола, содержащие как руксолитиниб (1,5% масс./масс. в расчете на свободное основание), так и кальципотриол (0,005% масс./масс.).

Готовили дополнительный состав (состав № 7), содержащий 1,1% масс./масс. руксолитиниба в расчете на свободное основание и 0,0005% масс./масс. кальципотриола.

В случае получения комбинированных кремов руксолитиниба и кальципотриола руксолитиниб включали в водной фазе, а кальципотриол растворяли в жидкой масляной фазе после нагревания, эксципиенты твердой масляной фазы нагревали до расплавления, а затем водную фазу, жидкую масляную фазу и расплавленные твердые эксципиенты масляной фазы объединяли и гомогенизировали с получением состава, который затем охлаждали. В охлажденный состав добавляли противомикробный консервант, а полученный состав перемешивали до визуально определяемой гомогенности, рН доводили при необходимости и добавляли воду для объема при необходимости. Подробности этапов получения являются следующими:

Сначала добавляли ЭДТА к воде в желтой дюрановой пробирке и перемешивали при 500 об/мин до визуально определяемой гомогенности.

Сначала добавляли БГТ к транскутолу Р в желтой дюрановой пробирке и перемешивали при 500 об/мин до визуально определяемой гомогенности.

Растворы с этапа (i) и (ii) добавляли к остальным эксципиентам водной фазы (глицерин) в желтой дюрановой пробирке и перемешивали с помощью магнитной мешалки при 500 об/мин до визуально определяемой гомогенности.

Фосфат руксолитиниба добавляли в водную фазу с этапа (iii) и перемешивали в

течение 5 мин при 500 об/мин, при этом фосфат руксолитиниба полностью не растворился на этом этапе.

В суспензии с этапа (iv) доводили pH до pH 6,0-7,0 с помощью троламина, а фосфат руксолитиниба полностью растворился во время этого этапа.

В отдельной желтой дюрановой пробирке добавляли БГТ к олеиловому спирту и сладкому миндальному маслу и помещали на мешалку при 250 об/мин до визуальной определяемой гомогенности.

Раствор с этапа (vi) добавляли к оставшимся эксципиентам жидкой масляной фазы (полисорбат 80 и летучее минеральное масло) и перемешивали в течение 3-5 мин при 500 об/мин до визуальной определяемой гомогенности.

Кальципотриол добавляли в жидкую масляную фазу с этапа (vii) и перемешивали при 500 об/мин при 65°C в течение 1 часа, а затем при температуре лаборатории в течение ночи для растворения.

После растворения кальципотриола на этапе (viii) полоксамер 407 диспергировали в растворе с этапа (viii) путем перемешивания при 500 об/мин.

Эксципиенты твердой масляной фазы отвешивали в отдельную желтую дюрановую пробирку, находящуюся на водной бане при 70 °С, до плавления. водную фазу с этапа (v), жидкую масляную фазу с этапа (ix) и головку гомогенизатора (silverson, квадратное отверстие, экран с большими сдвиговым усилием) также помещали на водяную баню на 3 мин.

Фазы объединяли и гомогенизировали в течение 2 мин при 10000 об/мин.

Состав с этапа (xi) перемешивали, используя лопастную мешалку ИКА, при 100 об/мин, пока не остывал до температуры лаборатории.

Феноксизтанол добавляли в состав с этапа (xii) и перемешивали вручную до визуальной определяемой гомогенности.

pH состава проверяли, доводили при необходимости, дополняли объем водой и дополнительно перемешивали вручную до визуальной определяемой гомогенности.

В таблице 11 перечислены массовые проценты для состава № 7.

Таблица 11. Композиция кремового состава № 7. Следует отметить, что фосфат руксолитиниба был в количестве 1,464 масс. %, что соответствует 1,1% масс./масс. руксолитиниба в расчете на свободное основание. Кальципотриол был в количестве 0,005% масс./масс.

Эксципиент	% масс./масс.	Функциональность
Водная фаза		
Очищенная вода	32,021	Растворитель
Динатрия эдетат (ЭДТА)	0,050	Хелатирующее средство
Бутилгидроксианизол (БГА)	0,020	Антиоксидант
Транскутол Р	16,090	Растворитель/стабилизатор

Глицерин	8,045	Увлажнитель
Руксолитиниба фосфат	1,464 (1,1% в расчете на свободное основание)	API
Троламин ¹	до pH 6,0-7,0	Буферное средство
Масляная фаза		
бутилгидрокситолуол (БГТ)	0,500	Антиоксидант
Олеиловый спирт	5,000	Эмульгирующее средство
Сладкое миндальное масло	2,000	Смягчительное средство
Полисорбат 80	2,011	Поверхностно-активное вещество
Легкое минеральное масло	10,000	Смягчающее средство, растворитель
Моногидрат кальципотриола	0,0052	API
Полоксамер 407	1,000	Поверхностно-активное вещество/стабилизатор
Цетостерилловый спирт	12,000	Средство для повышения жесткости и улучшения консистенции
Цетомакрогол 1000	1,962	Эмульгатор/поверхностно-активное вещество
Арлацель 165 (глицерилстеарат (и) ПЭГ-1002,538 стеарат)		Эмульгатор
Добавление после охлаждения		
Феноксизтанол	1,000	Консервант
Троламин	до pH 6,5-7,0 ¹	Буферное средство
Фосфорная кислота		Буферное средство
Очищенная вода	в достаточном количестве до 100%	Растворитель
Всего	100,000	

¹Троламин и фосфорную кислоту можно использовать для доведения pH, а дополнительное количество воды можно добавлять для получения 100 масс./масс. % для состава № 7.

Пример 4. Комбинированные кремы руксолитиниба и кальципотриола с

другими концентрациями эксципиентов.

Кремовые составы получают, как описано в примере 3, при этом фосфат руксолитиниба присутствует в количестве около 0,75% масс./масс. в расчете на свободное основание с доведением, при необходимости, до процентного содержания воды в примере 3.

Кремовые составы получают, как описано в примере 3, при этом пропиленгликоль составляет от около 6,5% масс./масс. до около 15% масс./масс. (например, около 6,5% масс./масс., около 7% масс./масс., около 7,5% масс./масс., около 8% масс./масс., около 8,5% масс./масс., около 9% масс./масс., около 9,5% масс./масс., около 10% масс./масс., около 10,5% масс./масс., около 11% масс./масс., около 11,5% масс./масс., около 12% масс./масс., около 12,5% масс./масс., около 13% масс./масс., около 13,5% масс./масс., около 14% масс./масс., около 14,5% масс./масс. или около 15% масс./масс.) с доведением, при необходимости, до процентного содержания воды в примере 3.

Кремовые составы получают, как описано в примере 3, с различными низкомолекулярными полиэтиленгликолями (ПЭГ) в качестве соразтворителя, включая ПЭГ200, ПЭГ300, ПЭГ400 или их комбинацию.

Кремовые составы получают, как описано в примере 3, при этом содержание метилпарабена находится в диапазоне от 0 до около 0,1% масс./масс. и от 0 до около 0,05% масс./масс. (с доведением, при необходимости, до процентного содержания воды в примере 3).

Кремовые составы получают, как описано в примере 3, при этом содержание ксантановой камеди составляет от около 0,2 до около 0,6% масс./масс. (с доведением, при необходимости, до процентного содержания воды в примере 3).

Кремовые составы получают, как описано в примере 3, при этом бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксизанол (БГА) и токоферол, применяемые отдельно или в комбинации, добавляют в масляную фазу (с доведением, при необходимости, до процентного содержания воды в примере 3).

Кремовые составы получают, как описано в примере 3, при этом аскорбилпальмитат, аскорбиновую кислоту или лимонную кислоту или их комбинацию добавляют для повышения стабильности кальципотриола.

Пример 5. Комбинированные кремы руксолитиниба и кальципотриола в мышинной модели индуцированного IL-23 псориаз-подобного заболевания.

Комбинированный кремный состав (состав №7 из примера 3) исследовали в установленной мышинной модели индуцированного IL-23 псориаз-подобного заболевания (Rizzo HL, et al., "IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A," *J Immunol* 186:1495-1502 (2011); T.P. Singh, et al., "IL-23- and Imiquimod-induced models of experimental psoriasis in mice," *Curr. Protoc. Immunol.* e71, (2019); 10.1002/cpim.71), включая акантоз и накопление воспалительных клеток как в эпидермисе, так и в дерме, что приводит к локальному утолщению кожи. IL-23 вводили интрадермально в одно ухо в день 0, 2, 4 и день 7. Местный кремный носитель или состав №7 (пример 3) местно наносили на одной

ухо мышей с индуцированным П-23 псориазом. Крем (20 мкг на нанесение) наносили дважды в день (B.I.D) в течение 8 дней. Уши измеряли инженерным штангенциркулем в отношении напухания. Статистически значимое снижение утолщения ушей ($p < 0,001$) было измерено у мышей, обработанных составом №7, по сравнению с обработанными носителем мышами (**Фиг. 10**).

Различные модификации заявляемого предмета изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, цитируемая в настоящем изобретении, включая все патенты, патентные заявки и публикации, в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

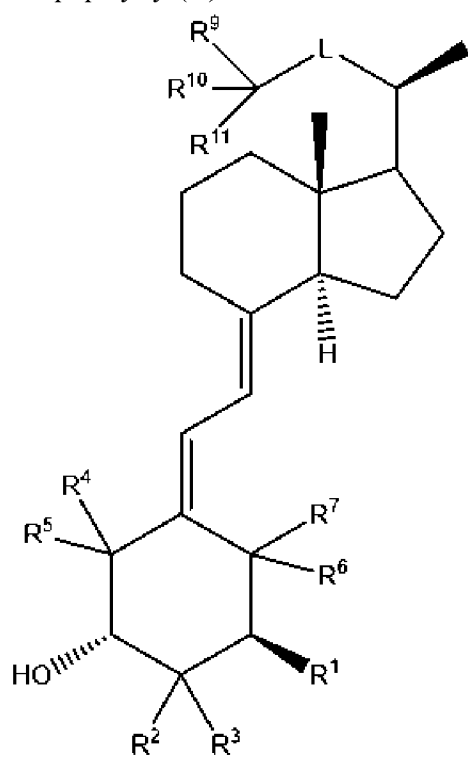
1. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий (а) ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемую соль и (б) витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль; а витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Фармацевтический состав по п. 2, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтический состав по п. 2, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

5. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение, имеющее формулу (II):



(II),

где:

R¹ представляет собой H или OH;

каждый из R² и R³ представляет собой H; или

R² представляет собой O-R^{2A}; и R³ представляет собой H; или

R² и R³ вместе образуют группу =CH₂;

R^{2A} представляет собой -C₁₋₄ алкилен-OH;

каждый из R⁴ и R⁵ представляет собой H; или

R^4 и R^5 вместе образуют группу $=CH_2$;

каждый из R^6 и R^7 представляет собой H; или

R^6 и R^7 вместе образуют группу $=CH_2$;

L представляет собой $-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-O-CH_2-CH_2-$ или $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, где R^{12} представляет собой H или OH;

R^9 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{10} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{11} представляет собой H или OH;

или, в альтернативном варианте, R^9 и R^{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-4} циклоалкильное кольцо; и R^{11} представляет собой H.

6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальципотриол или максакальцитол или их фармацевтически приемлемую соль.

7. Фармацевтический состав по п. 2, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой кальципотриол.

8. Фармацевтический состав по п. 2, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой максакальцитол.

9. Фармацевтический состав по любому из пп. 3-8, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,05% до около 3,0% или от около 0,05% до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

10. Фармацевтический состав по любому из пп. 3-8, отличающийся тем, что состав содержит около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Фармацевтический состав по любому из пп. 2-10, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,0001% масс./масс. до около 0,01% масс./масс. аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

12. Фармацевтический состав по любому из пп. 2-10, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

13. Фармацевтический состав по любому из пп. 2-10, отличающийся тем, что состав

содержит от около 0,0001% масс./масс. до около 0,01% масс./масс. или от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

14. Фармацевтический состав по любому из пп. 2-10, отличающийся тем, что состав содержит около 0,005% масс./масс. аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

15. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что состав представляет собой крем или лосьон.

16. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что состав представляет собой эмульсию типа «масло в воде».

17. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что состав дополнительно содержит воду, масляный компонент и эмульгирующий или стабилизирующий компонент.

18. Фармацевтический состав по п. 17, отличающийся тем, что вода составляет от около 5% до около 90%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60% или от около 20% до около 50% по массе фармацевтического состава.

19. Фармацевтический состав по любому из пп. 17-18, отличающийся тем, что масляный компонент составляет от около 5% до около 90%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50% или от около 5% до около 40% по массе фармацевтического состава.

20. Фармацевтический состав по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что эмульгирующий или стабилизирующий компонент составляет от около 1% до около 30% или от около 5% до около 25% по массе фармацевтического состава.

21. Фармацевтический состав по любому из пп. 17-20, дополнительно содержащий компонент растворителя для растворения руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Фармацевтический состав по п. 21, отличающийся тем, что компонент растворителя составляет от около 5% до около 20%, от около 2% до около 30%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20% или от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава.

23. Фармацевтический состав по любому из пп. 2-22, отличающийся тем, что состав имеет рН от около 6,0 до около 8,0, от около 6,5 до около 7,5 или от около 6,5 до около 7,0.

24. Фармацевтический состав по п. 23, отличающийся тем, что рН состава доводят с помощью троламина.

25. Способ лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий местное применение на пораженном участке пациента (а) ингибитора JAK или его фармацевтически приемлемой соли и (b) витамина D3, аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли.

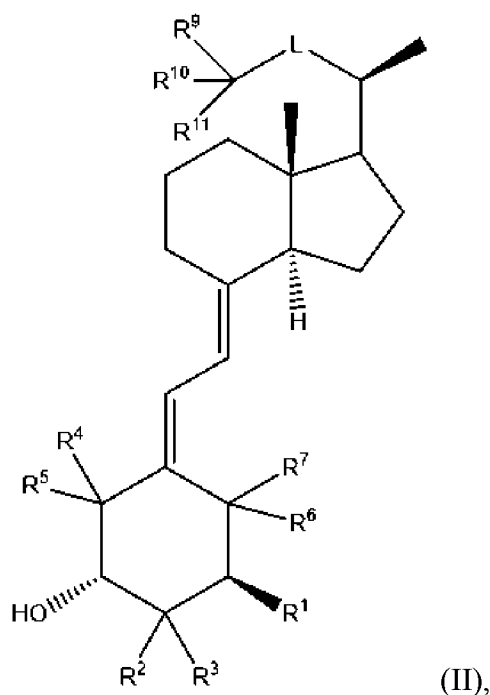
26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что ингибитор JAK или его

фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль; а витамин D3, аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

29. Способ по любому из пп. 26-28, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение, имеющее формулу (II):



где:

R^1 представляет собой H или OH;

каждый из R^2 и R^3 представляет собой H; или

R^2 представляет собой O- R^{2A} ; и R^3 представляет собой H; или

R^2 и R^3 вместе образуют группу $=CH_2$;

R^{2A} представляет собой $-C_{1-4}$ алкилен-OH;

каждый из R^4 и R^5 представляет собой H; или

R^4 и R^5 вместе образуют группу $=CH_2$;

каждый из R^6 и R^7 представляет собой H; или

R^6 и R^7 вместе образуют группу $=CH_2$;

L представляет собой $-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH(R^{12})-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-O-CH_2-CH_2-$ или $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, где R^{12} представляет собой H или OH;

R⁹ представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₄ галогеналкил;

R¹⁰ представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₄ галогеналкил;

R¹¹ представляет собой H или OH;

или, в альтернативном варианте, R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₄ циклоалкильное кольцо; и R¹¹ представляет собой H.

30. Способ по любому из пп. 26-28, отличающийся тем, что аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой кальцитриол или максакальцитол или их фармацевтически приемлемую соль.

31. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой кальцитриол.

32. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой максакальцитол.

33. Способ по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой аутоиммунное или воспалительное кожное заболевание.

34. Способ по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой ассоциированное с Th1 или Th17 кожное заболевание.

35. Способ по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией.

36. Способ по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано Defb4, S100a12 или Serpinb4.

37. Способ по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано филаггрином/FLG, лорицином/LOR, IL-31, TSLP, CAMP, CCL17, CCL22, DefB4a, интерфероном-гамма, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-33, IL-4 или TNFSF18.

38. Способ по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что кожное заболевание выбрано из псориаза, атопического дерматита, алопеции, витилиго, синдрома Рейтера, красного волосистого pityриза, простого буллезного эпидермолиза, ладонно-подошвенной кератодермии, врожденной пахионихии, множественной стеатоцистомы, кожного красного плоского лишая, кожной T-клеточной лимфомы, гнойного гидраденита, контактного дерматита и ихтиоза.

39. Способ по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой розацеа, псориаз, артрит, кожный фиброз, кольцевидную склеродермию, невус Шпиц, дерматофитоз или обыкновенные угри.

40. Способ по любому из пп. 26-39, отличающийся тем, что существует синергетический эффект между ингибитором JAK1/2 или его фармацевтически приемлемой солью и аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью.

41. Способ по любому из пп. 26-40, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его

фармацевтически приемлемую соль применяют по меньшей мере один раз в день.

42. Способ по любому из пп. 26-40, отличающийся тем, что (а) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют по меньшей мере два раза в день.

43. Способ по любому из пп. 26-42, отличающийся тем, что (а) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют одновременно.

44. Способ по любому из пп. 26-42, отличающийся тем, что (а) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют последовательно.

45. Способ по любому из пп. 26-44, отличающийся тем, что (а) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде отдельных составов.

46. Способ по любому из пп. 26-43, отличающийся тем, что (а) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде одного состава.

47. Способ по п. 45, отличающийся тем, что каждый из ингибитора JAK1/2 или его фармацевтически приемлемой соли и аналога витамина D3 или его фармацевтически приемлемой соли применяют в виде местного состава.

48. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и аналог витамина D3 или его фармацевтически приемлемую соль применяют в одном местном составе.

49. Способ по п. 47, отличающийся тем, что каждый местный состав представляет собой мазь, крем или лосьон.

50. Способ по п. 48, отличающийся тем, что единичный местный состав представляет собой мазь, крем или лосьон.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что единичный местный состав представляет собой крем или лосьон.

52. Способ по п. 50, отличающийся тем, что единичный местный состав представляет собой кремный состав.

53. Способ по любому из пп. 50-52, отличающийся тем, что единичный местный состав имеет рН от около 6,0 до около 8,0, от около 6,5 до около 7,5 или от около 6,5 до около 7,0.

54. Способ по любому из пп. 26-53, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического средства.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой бетаметазона дипропионат.

По доверенности

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ ПО СТ. 34 РСТ

1. Фармацевтический состав для местного лечения кожного заболевания, содержащий

(а) ингибитор JAK1/2, который представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль; и

(b) аналог витамина D3, который представляет собой кальцитриол или максакальцитол.

2. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой кальцитриол.

3. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой максакальцитол.

4. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,05% до около 3,0% или от около 0,05% до около 1,5% масс./масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

5. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что состав содержит около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,0001% масс./масс. до около 0,01% масс./масс. аналога витамина D3 в расчете на свободное основание.

7. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. аналога витамина D3 в расчете на свободное основание.

8. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что состав содержит от около 0,0001% масс./масс. до около 0,01% масс./масс. или от около 0,0001% масс./масс. до около 0,005% масс./масс. аналога витамина D3 в расчете на свободное основание.

9. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что состав содержит около 0,005% масс./масс. аналога витамина D3 в расчете на свободное основание.

10. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что состав представляет собой крем или лосьон.

11. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что состав представляет собой эмульсию типа «масло в воде».

12. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что состав дополнительно содержит воду, масляный компонент и эмульгирующий или стабилизирующий компонент.

13. Фармацевтический состав по п. 12, отличающийся тем, что вода составляет от около 5% до около 90%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60% или от около 20% до около 50% по массе фармацевтического состава.

14. Фармацевтический состав по любому из пп. 12-13, отличающийся тем, что масляный компонент составляет от около 5% до около 90%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50% или от около 5% до около 40% по массе фармацевтического состава.

15. Фармацевтический состав по любому из пп. 12-14, отличающийся тем, что эмульгирующий или стабилизирующий компонент составляет от около 1% до около 30% или от около 5% до около 25% по массе фармацевтического состава.

16. Фармацевтический состав по любому из пп. 12-15, дополнительно содержащий компонент растворителя для растворения руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Фармацевтический состав по п. 16, отличающийся тем, что компонент растворителя составляет от около 5% до около 20%, от около 2% до около 30%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20% или от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава.

18. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что состав имеет рН от около 6,0 до около 8,0, от около 6,5 до около 7,5 или от около 6,5 до около 7,0.

19. Фармацевтический состав по п. 18, отличающийся тем, что рН состава доводят с помощью троламина.

20. Фармацевтический состав по любому из п.п. 119, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

21. Способ лечения кожного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий местное применение на пораженном участке пациента (а) ингибитора JAK1/2, который представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль и (б) аналога витамина D3, который представляет собой кальципотриол или максакальцитол.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

23. Способ по п. 21, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3

представляет собой кальципотриол.

24. Способ по п. 21, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, а аналог витамина D3 представляет собой максакальцитол.

25. Способ по любому из пп. 21-24, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой аутоиммунное или воспалительное кожное заболевание.

26. Способ по любому из пп. 21-25, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой ассоциированное с Th1 или Th17 кожное заболевание.

27. Способ по любому из пп. 21-25, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией.

28. Способ по любому из пп. 21-25, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано Defb4, S100a12 или Serpinb4.

29. Способ по любому из пп. 21-25, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано филаггрином/FLG, лорицином/LOR, IL-31, TSLP, CAMP, CCL17, CCL22, DefB4a, интерфероном-гамма, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-33, IL-4 или TNFSF18.

30. Способ по любому из пп. 21-29, отличающийся тем, что кожное заболевание выбрано из псориаза, атопического дерматита, алопеции, витилиго, синдрома Рейтера, красного волосистого питириаза, простого буллезного эпидермолиза, ладонно-подошвенной кератодермии, врожденной пахионихии, множественной стеатоцистомы, кожного красного плоского лишая, кожной Т-клеточной лимфомы, гнойного гидраденита, контактного дерматита и ихтиоза.

31. Способ по любому из пп. 21-29, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой розацеа, псориазический артрит, кожный фиброз, кольцевидную склеродермию, невус Шпиц, дерматофитоз или обыкновенные угри.

32. Способ по любому из пп. 21-31, отличающийся тем, что существует синергетический эффект между ингибитором JAK1/2 или его фармацевтически приемлемой солью и аналогом витамина D3 или его фармацевтически приемлемой солью.

33. Способ по любому из пп. 21-32, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 применяют по меньшей мере один раз в день.

34. Способ по любому из пп. 21-32, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 применяют по меньшей мере два раза в день.

35. Способ по любому из пп. 21-34, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 применяют одновременно.

36. Способ по любому из пп. 21-34, отличающийся тем, что (a) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 применяют последовательно.

37. Способ по любому из пп. 21-36, отличающийся тем, что (а) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 применяют в виде отдельных составов.

38. Способ по любому из пп. 21-35, отличающийся тем, что (а) ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) аналог витамина D3 применяют в виде одного состава.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что каждый из ингибитора JAK1/2 или его фармацевтически приемлемой соли и аналога витамина D3 применяют в виде местного состава.

40. Способ по п. 38, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемую соль и аналог витамина D3 применяют в одном местном составе.

41. Способ по п. 38, отличающийся тем, что каждый местный состав представляет собой мазь, крем или лосьон.

42. Способ по п. 40, отличающийся тем, что единичный местный состав представляет собой мазь, крем или лосьон.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что единичный местный состав представляет собой крем или лосьон.

44. Способ по п. 42, отличающийся тем, что единичный местный состав представляет собой кремовый состав.

45. Способ по любому из пп. 42-44, отличающийся тем, что единичный местный состав имеет рН от около 6,0 до около 8,0, от около 6,5 до около 7,5 или от около 6,5 до около 7,0.

46. Способ по любому из пп. 21-45, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического средства.

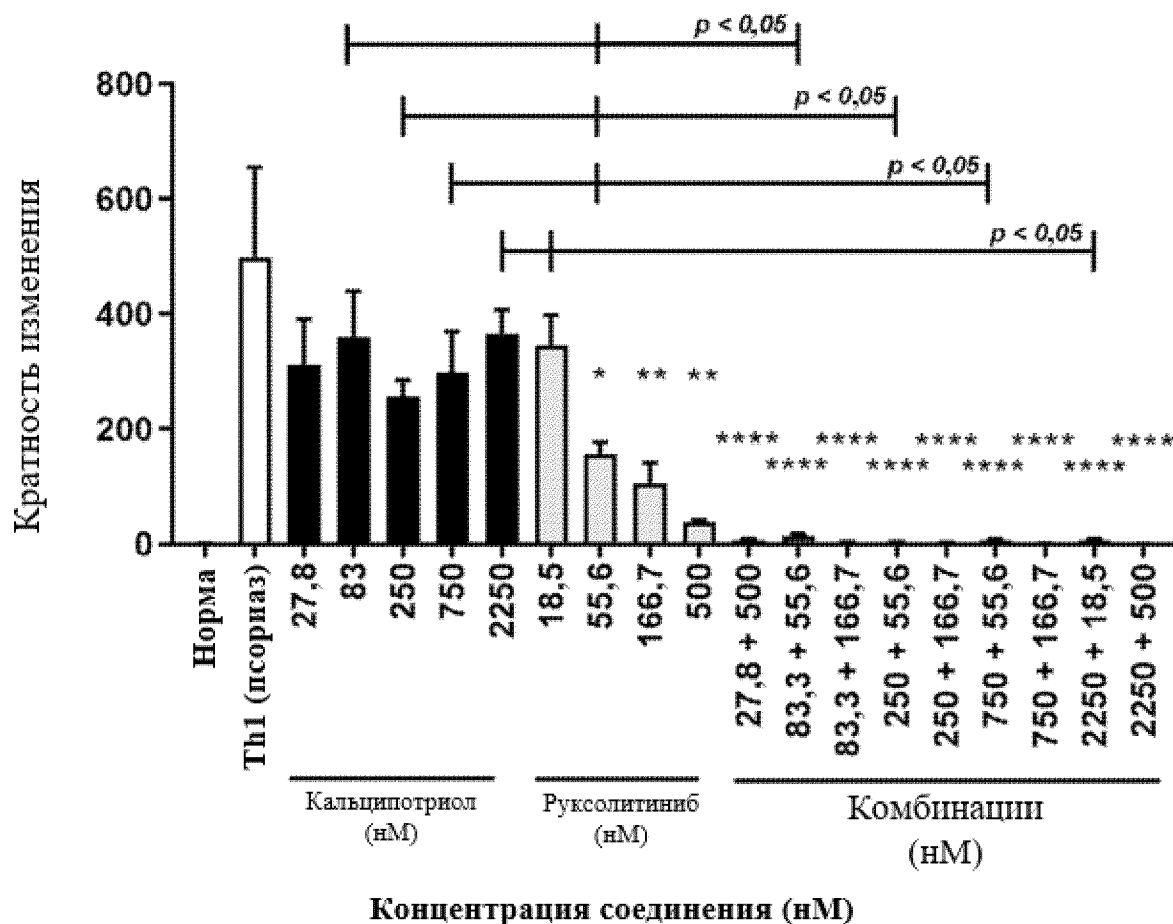
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой бетаметазона дипропионат.

По доверенности

ФИГ. 1

IL22



Концентрация соединения: концентрации руксолитиниба, кальципотриола или их комбинации;

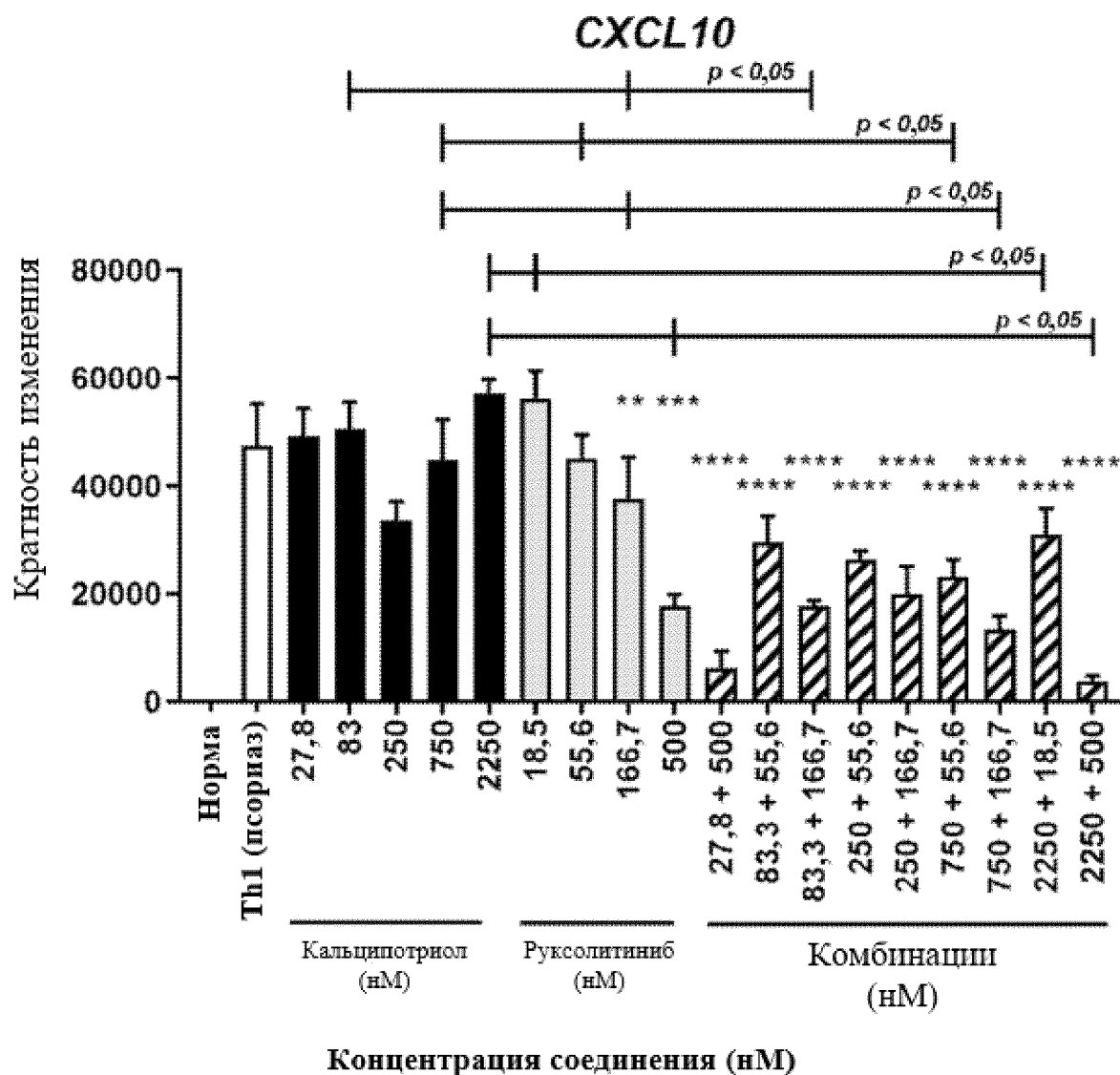
Calcip = кальципотриол; Rux = руксолитиниб; Комбинации = кальципотриол + руксолитиниб;

ММР12 = матриксная металлопротеиназа 12;

Кратность изменения = повышение экспрессии по сравнению с нормальной (здоровой) нестимулированной кожей человека;

Среднее ± СПС: *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001; ****P < 0,0001

ФИГ. 2



Концентрация соединения: концентрации руксолитиниба, кальцитриола или их комбинации;

Calcp = кальцитриол; Rux = руксолитиниб; Комбинации = кальцитриол + руксолитиниб;

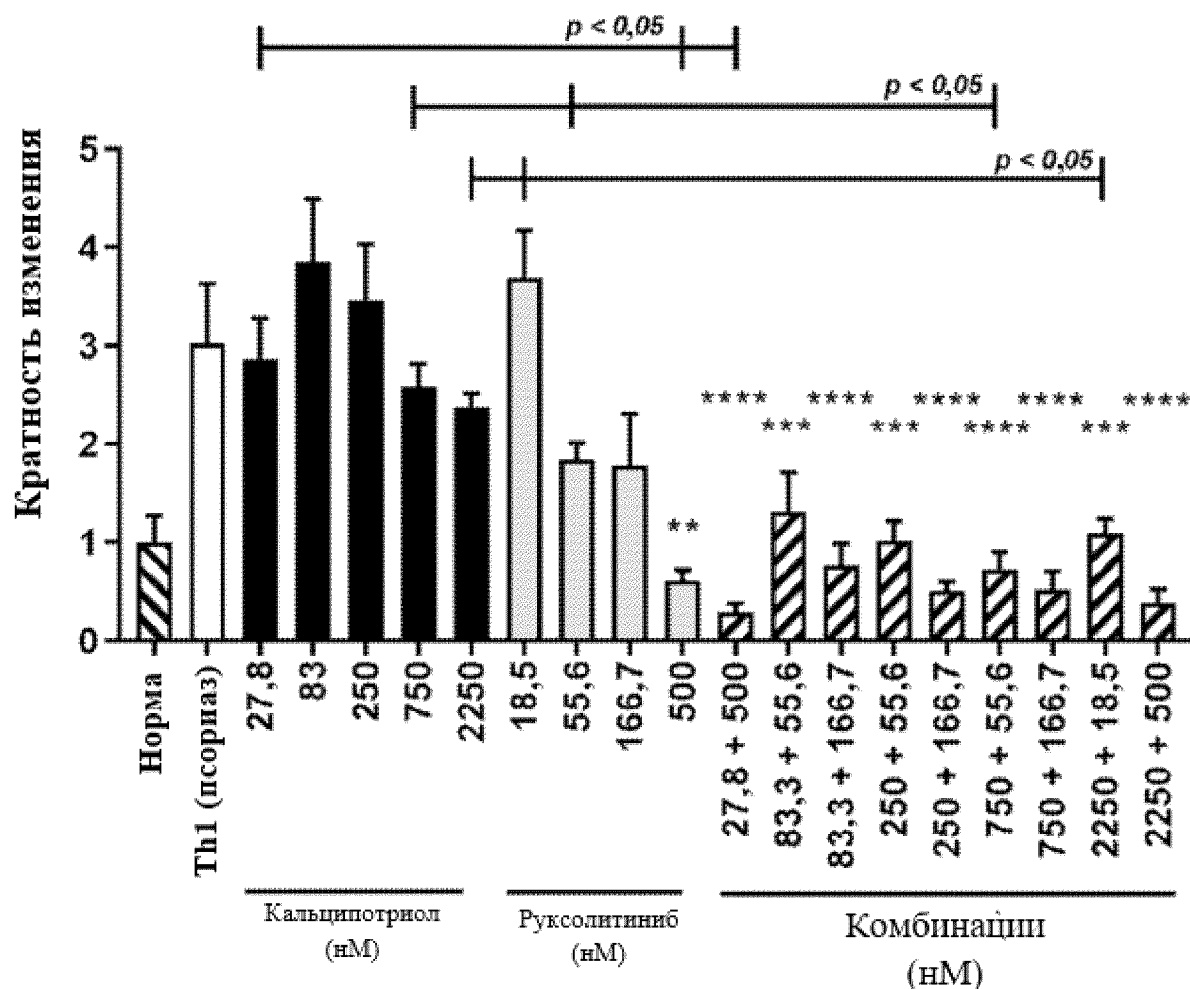
ММР12 = матриксная металлопротеиназа 12;

Кратность изменения = повышение экспрессии по сравнению с нормальной (здоровой) нестимулированной кожей человека;

Среднее + СПС: *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001; ****P < 0,0001

ФИГ. 3

MMP12



Концентрация соединения (нМ)

Концентрация соединения: концентрации руксолитиниба, кальципотриола или их комбинации;

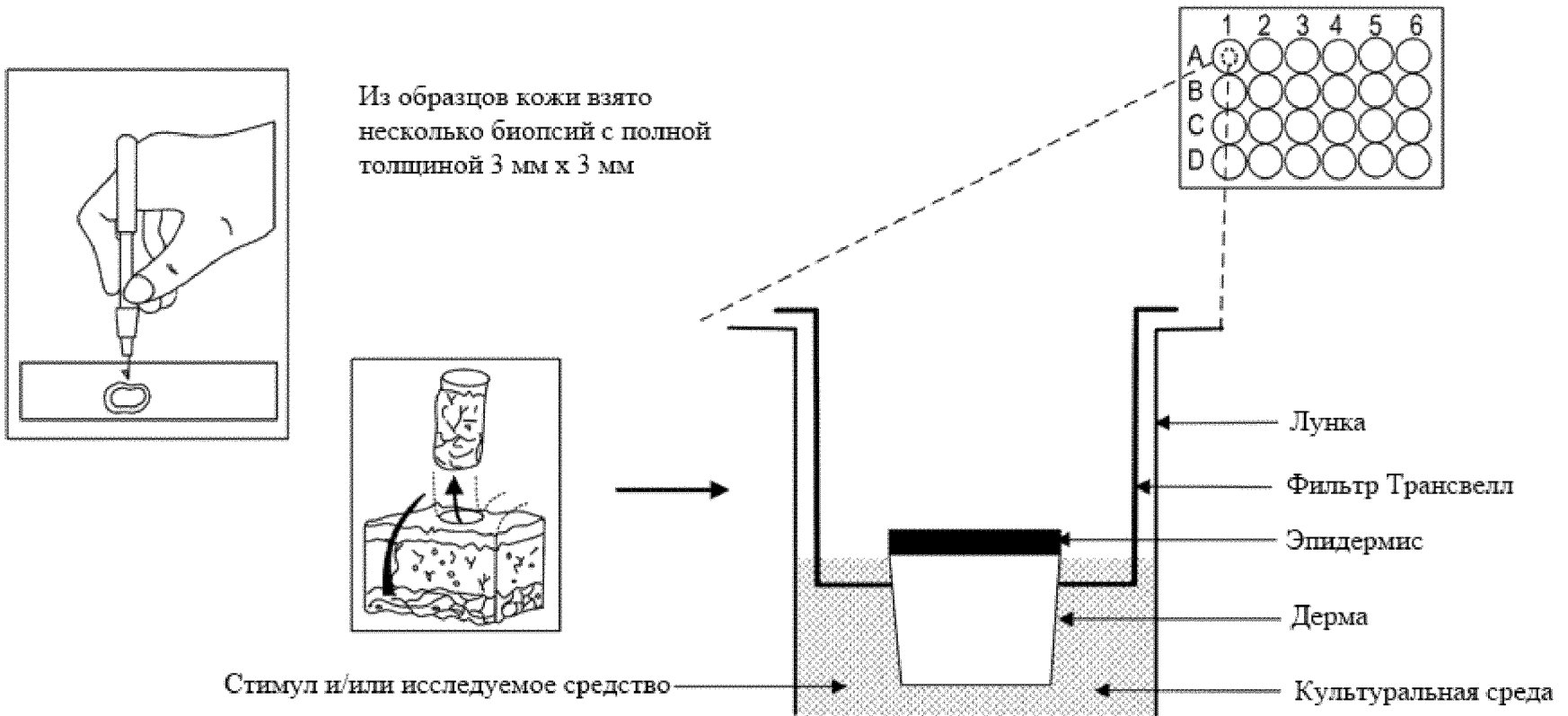
Calcip = кальципотриол; Rux = руксолитиниб; Комбинации = кальципотриол + руксолитиниб;

MMP12 = матриксная металлопротеиназа 12;

Кратность изменения = повышение экспрессии по сравнению с нормальной (здоровой) нестимулированной кожей человека;

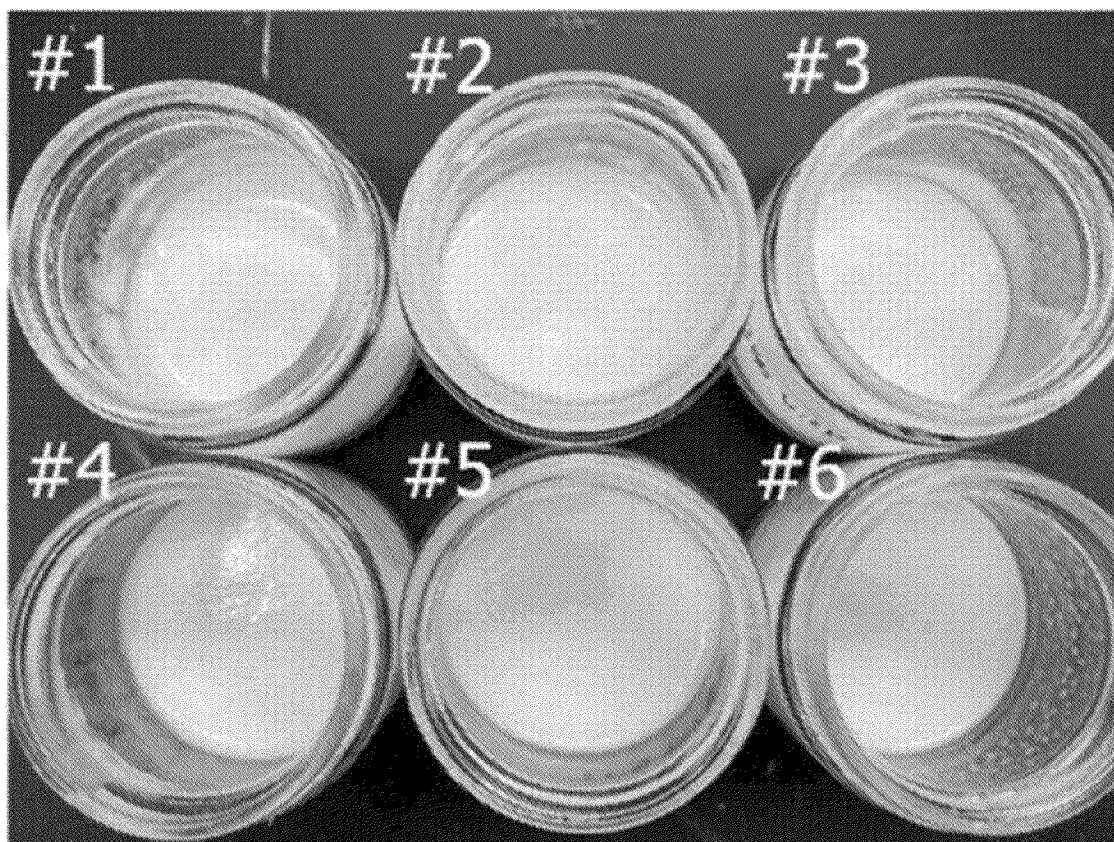
Среднее + СПС: *P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001; ****P < 0,0001

ФИГ. 4



5/10

ФИГ. 5



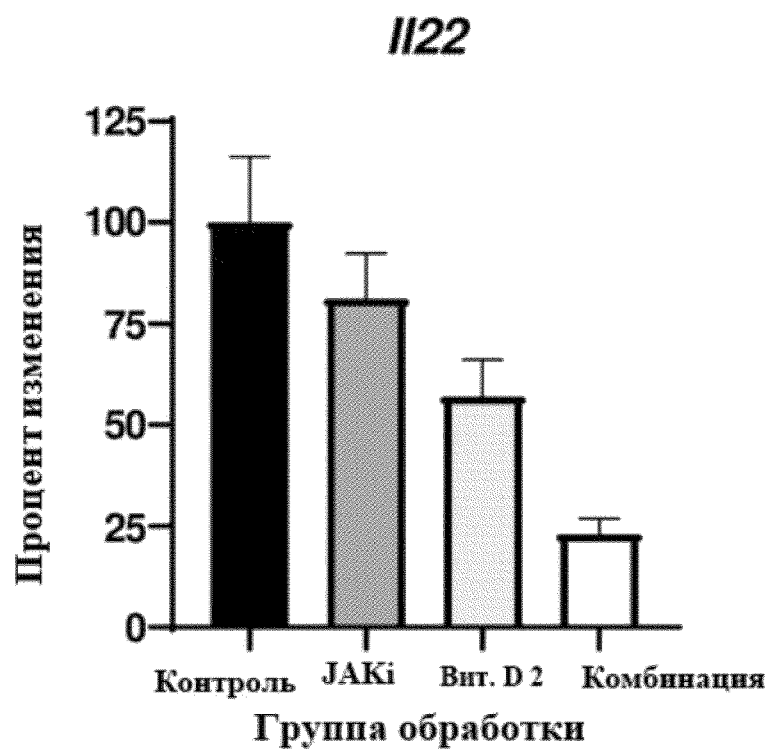
ФИГ. 6А

Стим. Th1	Группа обработки		
Ген	Аналог витамина D	Ингибитор JAK	Комбинация JAKi + Вит. D
CAMP			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
CCL17			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
DefB4a			Vertical lines
FLG		Diagonal lines (top-left to bottom-right)	Vertical lines
IFNg			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
IL17A			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
IL22		Diagonal lines (top-left to bottom-right)	Vertical lines
IL31			Vertical lines
IL33			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
LOR		Diagonal lines (top-left to bottom-right)	Vertical lines
MMP12			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
S100a12			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
SerpinB4		Diagonal lines (top-left to bottom-right)	Vertical lines
TNFSF18			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
TSLP			Diagonal lines (top-left to bottom-right)

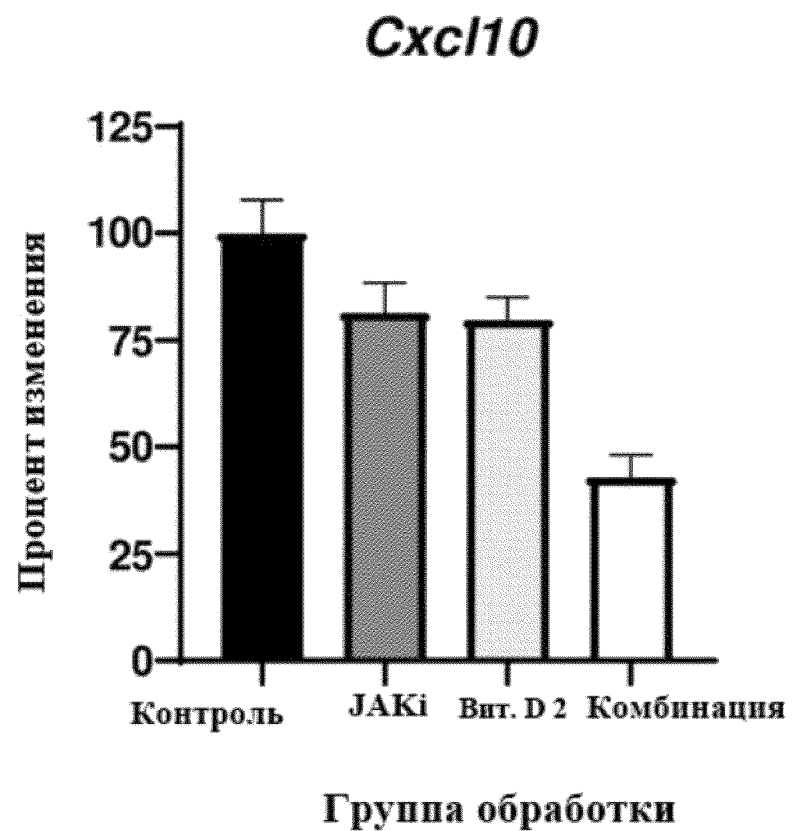
ФИГ. 6В

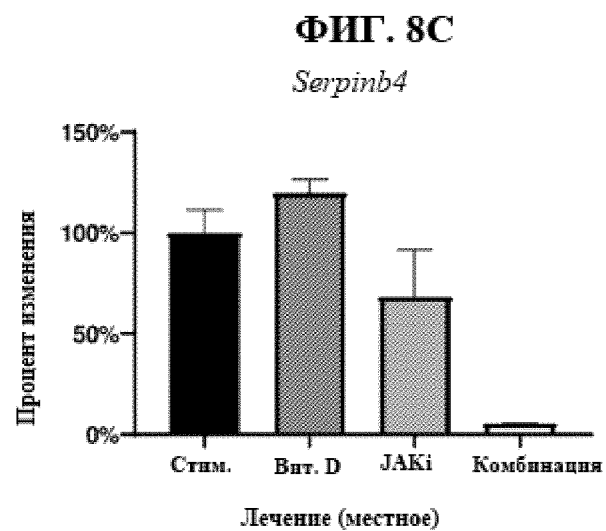
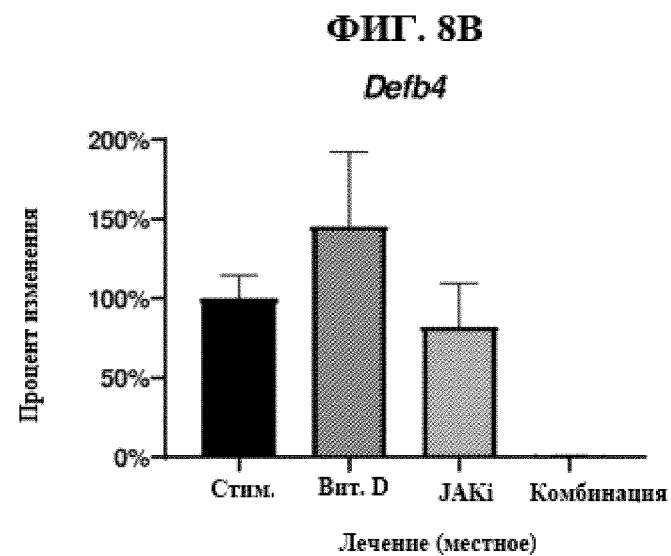
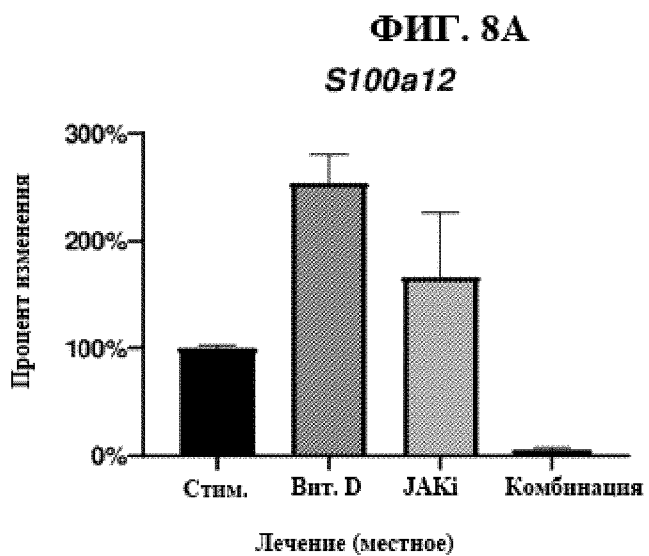
Стим. Th17	Группа обработки		
Ген	Аналог витамина D	Ингибитор JAK	Комбинация JAKi + Вит. D
CAMP			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
CCL17			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
CCL22			Vertical lines
DefB4a			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
FLG		Diagonal lines (top-left to bottom-right)	Vertical lines
IFNg			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
IL17A			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
IL17F			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
IL22			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
IL31			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
IL4			Vertical lines
MMP12			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
S100a12			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
TNFSF18			Diagonal lines (top-left to bottom-right)
TSLP			Diagonal lines (top-left to bottom-right)

ФИГ. 7А



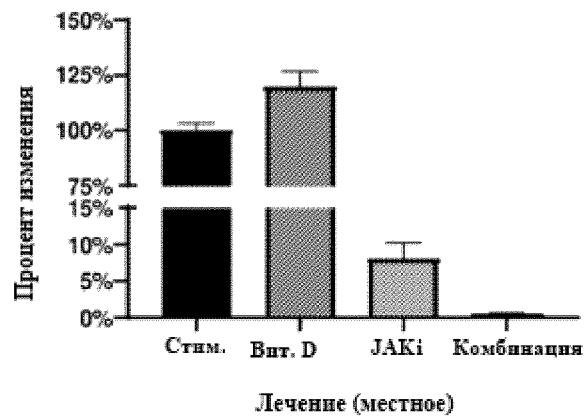
ФИГ. 7В





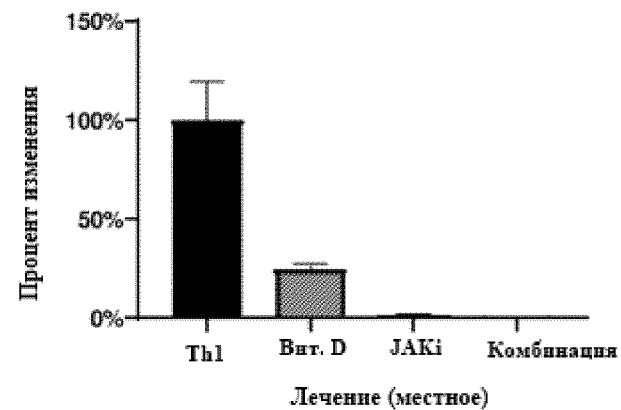
ФИГ. 9А

Mtp12



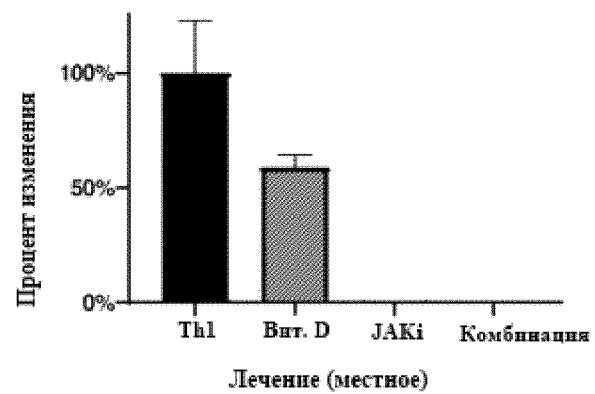
ФИГ. 9В

Il22



ФИГ. 9С

Sxcl10



ФИГ. 10

Утолщение кожи в модели IL-23

